AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
PROFESSOR DR. WILHELM STEPP

ÜBER DIE BEDEUTUNG DES VITAMIN C FÜR DIE KLINISCHE MEDIZIN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

BAYERISCHEN LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT

ZU MÜNCHEN

VORGELEGT VON

LISE-LOTTE KIRCHMANN

WASSENAAR — HOLLAND

1939

DRUCK DER UNIVERSITÄTSDRUCKEREI H. STÜRTZ A.G., WÜRZBURG

Referent: Professor STEPP.

Sonderdruck aus
„Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde“, 56. Band (1939)
Verlag von Julius Springer, Berlin

22 Mei '39.

Hoogeachte Professor,

Mag ik U als oudleerling een exemplaar van mijn proefschrift overhandigen, dat ik in Duitschland verwaardigd heb, waar ik twee jaar als volontair werkzaam geweest ben.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit

Inhalt.

Seite

Einleitung 102

Über die Stellung des Vitamin C (Ascorbinsäure) unter den Vitaminen 103

Chemie des Vitamin C 103

Eigenschaften S. 103. — Salze der Ascorbinsäure S. 103. — Synthese der Ascorbinsäure S. 104. — Zur Frage der antiskorbutischen Wirkung der verschiedenen Stereoisomeren der Ascorbinsäure S. 105. — Internationale Standardisierung S. 106.

Nachweis des Vitamin C und Bestimmungsmethoden 106

Biologischer Nachweis S. 106. — Chemischer Nachweis. Darstellung aus pflanzlichem Material S. 108. — Histiochemischer Nachweis S. 109. — Methoden der Ascorbinsäurebestimmung in tierischen Flüssigkeiten: Milch, Speichel, Blut und Harn S. 109.

Allgemeine Biologie des Vitamin C, insbesondere seine Eigenschaft als Redoxsubstanz 111

Vorkommen 115

1. In der Pflanzenwelt 115
   a) Vitamin C-Gehalt pflanzlicher Nahrungsprodukte (einschließlich einiger tierischer Nahrungsmittel) 115
   b) Einige Ursachen für Vitamin C-Verluste der Nahrung 118
2. Im menschlichen und tierischen Organismus 120
   Vitamin C-Gehalt der verschiedenen Organe 120
   Ascorbinsäuregehalt der Milch (Frauenmilch und Kuhmilch) 121

Bedarf des Menschen an Vitamin C und seine Deckung 121

1. Unter normalen Verhältnissen 122
   a) Beim Säugling 122
   b) Beim heranwachsenden Kind 123
   c) Beim gesunden erwachsenen Menschen 123
   d) Im höheren Alter 123
2. Unter besonderen Verhältnissen 124
   a) Bei schwerer körperlicher Arbeit 124
   b) In der Gravidität 124
   c) Während der Lactation 124
3. Unter pathologischen Verhältnissen 124

Stoffwechsel 125

Über einige wichtige Beziehungen des Vitamin C zu den innersekretorischen Drüsen und zu den Hormonen 128

Beziehung des Vitamin C zu den anderen Vitaminen 129

Pharmakologie 129

Seite
Über die Symptome des C-Mangels beim Menschen 130
1. Symptome bei völligem Mangel = Avitaminosen 130
Einiges über den Skorbut beim Meerschweinchen und beim Menschen . . . 131
2. Symptome bei unzureichender Zufuhr von Vitamin C = Hypovitaminosen . . 131
a) Primäre Hypovitaminosen 132
b) Sekundäre Hypovitaminosen 134
Klinische Beobachtungen über den Vitamin C-Spiegel des Blutes bei einigen Krankheiten und im fortgeschrittenen Lebensalter 136
Therapeutische Verwendung des Vitamin C 145
Zur Prophylaxe der C-Avitaminose und Hypovitaminose 150
Schlußwort 152

Literatur.

Die bei der Abfassung der Arbeit berücksichtigte Literatur ist so umfangreich, daß auf ihre ausführliche Wiedergabe leider verzichtet werden muß. Hinweise auf sie finden sich in den großen Zusammenfassungen, die in der Folge angegeben sind; einzelne besonders wichtige Arbeiten sind im Texte angemerkt.

Abderhalden: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. V, Teil 3 B, H. 8. Berlin: Urban & Schwarzenberg 1937.

Ammon u. Dirschell: Fermente, Vitamine und Hormone. Leipzig: Georg Thieme 1938.

Gander: Studien über den Vitamin C-Stoffwechsel beim Militär, 1937.

McCollum and Nina Simmonds: The newer Knowledge of Nutrition. New York: Macmillan Company 1927.

Niederberger: Zit. nach Gander; Studien über den Vitamin C-Stoffwechsel beim Militär.

Ruzicka u. Stepp: Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung, Bd. 1. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft m. b. H. 1938.

Seitz: Vitamine und Hormone. Zweiter Teil. Leipzig: S. Hirzel 1939.

Seyderhelm: Die Hypovitaminosen. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1938.

Stepp u. György: Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände. Berlin: Julius Springer 1927.

Stepp, Kühnau u. Schroeder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, 2. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke 1938.

Vetter u. Winter: Z. Vitaminforsch. 7, H. 2 (1938).

Die meisten Arbeiten der letzten Jahre finden sich referiert in den Bänden 1—8 der Z. Vitaminforsch.; die Arbeiten der Münchner Klinik in dem Buch von Stepp, Kühnau u. Schroeder (erscheint demnächst in 4. Auflage).

Einleitung.

Die Vitamine werden heute mit den Hormonen nach Hans von Euler als eine große Gruppe von Wirkstoffen zusammengefaßt, für die von Euler die Bezeichnung *Ergone* geprägt hat. Diese Ergone spielen zusammen mit den *Enzymen* und ihren Hilfsstoffen, mit denen sie *katalytische Systeme* bilden, eine entscheidende Rolle im Aufbau und Abbau der Zelle. Und so ist es verständlich, daß es kaum einen Lebensvorgang gibt, bei dem sie nicht beteiligt wären. Daß infolgedessen die Bedeutung dieser Stoffe auch für das krankhafte Geschehen entscheidend ist, bedarf keiner besonderen Begründung. Deshalb wird der Kliniker, der über das Denken am Krankenbett hinaus in das biologische Geschehen beim kranken Menschen tiefer eindringen will, auf die Errungenschaften der neueren Forschung auf dem Gebiet der Vitamin- und Hormonlehre nicht verzichten können.

Über die Stellung des Vitamin C unter den Vitaminen.

Wenn in der folgenden Zusammenstellung der Versuch gemacht werden soll, einen kurzen Überblick zu geben über das, was die wissenschaftliche Arbeit der letzten Jahre uns an Kenntnissen gerade über das Vitamin C vermittelt hat, so hat dies verschiedene Gründe. Das Vitamin C, als eine einfache Kohlehydratsäure, ist sehr bald in seiner Konstitution erkannt worden; durch T. Reichstein und andere Autoren wurden kurz darauf Wege zur Synthese gefunden. So ergab sich sehr bald die Möglichkeit, das Vitamin C in großen Mengen herzustellen; man konnte unbeschränkt mit ihm experimentieren und die Möglichkeit seiner quantitativen Bestimmung in den Organen und in den Körperflüssigkeiten gestattete es, sich bald Einblicke zu verschaffen in den Stoffwechsel dieses Vitamins. Aber noch ein weiteres kam hinzu. Das Vitamin C oder die *Ascorbinsäure*, wie wir sie meist nennen, ist ausgezeichnet durch ein sehr hohes *Redoxpotential*. Man fand Beziehungen zu dem Tripeptid *Glutathion*, das ebenso, wie die Ascorbinsäure, eine wichtige Rolle im Zellstoffwechsel spielt, und erkannte weiter, daß die Ascorbinsäure in ihrer reduzierten Form Fermente zu aktivieren, in ihrer oxydierten Form zu inaktivieren vermag. So wurde auch der Fermentforschung ein neues weiteres Tätigkeitsfeld eröffnet.

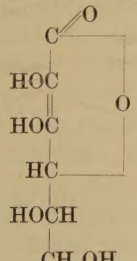
An all den hier angedeuteten Problemen ist der Kliniker ebenso wie der Biologe auf das höchste interessiert. Es soll deshalb in dieser Darstellung die Bedeutung des C-Vitamins für die Patho-Physiologie und die Klinik geschildert werden.

Zur Chemie des Vitamin C.

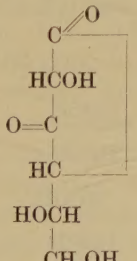
Das Vitamin C, die Ascorbinsäure, hat die Formel $C_6H_8O_6$, löst sich leicht in Wasser und Alkohol, dagegen nicht in Äther und Benzol; das Molekulargewicht beträgt 176. Fehlingsche Lösung wird durch Ascorbinsäure bereits in der Kälte reduziert, ebenso Silbernitrat-, Permanganat- und Jodlösung. Wird Ascorbinsäure mit 12%iger Salzsäure gekocht, so entsteht Furfuraldehyd, der als Phlorogluzid bestimmt werden kann. Mit Eisenchlorid reagiert sie mit violettblauer Färbung; mit Ferrosulfat (bei Verwendung einer 1%igen Lösung nach alkalisch machen und stehenlassen an der Luft) mit dunkelvioletter Färbung.

Formelbilder:

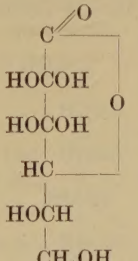
Die Ascorbinsäure kommt vor als l-Ascorbinsäure, in der Ketoform und in der reversibel oxydierten Form.



l-Ascorbinsäure



Ketoform

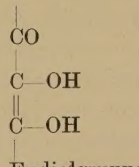


reversibel oxydierte Form

Man hat verschiedene Salze der Ascorbinsäure dargestellt (das Natrium-, das Kalium- und das Bruzinsalz), vom Natrium- und vom Bruzinsalz konnten schöne Krystalle erhalten werden. Die l-Ascorbinsäure ist in ihrer krystalli-

sierten Form verhältnismäßig stabil, nur bei Zutritt von Luft und Tageslicht kommt es zu einer leicht gelblichen Verfärbung des weißen Krystallpulvers. In stark verdünnter wässeriger Lösung wird die l-Ascorbinsäure durch den Sauerstoff der Luft rasch zerstört, nach einem Zeitraum von 6 Wochen bis zu 97%; Spuren von Kupfer beschleunigen die Zersetzung erheblich, Eisen in viel geringerem Maße. Die l-Ascorbinsäure ist am beständigsten in saurem Milieu (p_H 5—6) und besonders in Gegenwart von Antioxydantien, SH-Verbindungen u. a. Verbindungen dieser Art schützen die Ascorbinsäure im tierischen und pflanzlichen Organismus gegen Oxydation; in neutraler und alkalischer Lösung ist sie dagegen sehr unbeständig. *Bemerkenswert ist, daß das Natriumsalz der l-Ascorbinsäure in wässeriger Lösung beständig ist.*

Während man anfangs geglaubt hat, daß die l-Ascorbinsäure eine freie Carboxylgruppe habe und diese den sauren Charakter bedinge, wurde durch E. L. Hirst, E. G. V. Percival und F. Smith[1] darauf hingewiesen, daß die Gruppierung

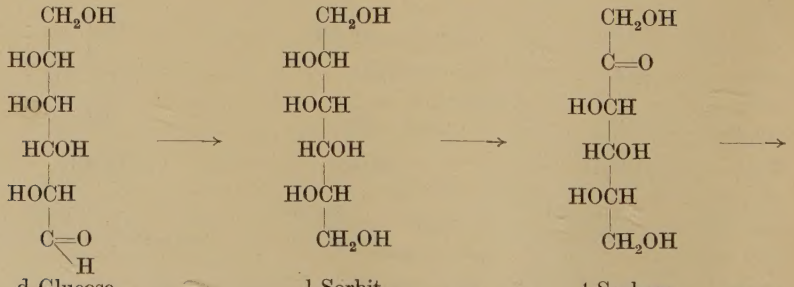


Endiolgruppe

sowohl den stark sauren Charakter, wie das bedeutende Reduktionsvermögen zu erklären vermöge.

Der Nachweis, daß die Ascorbinsäure ein Derivat der 2-Keto-l-Gulonsäure ist, konnte vor allem durch Reichstein geführt werden. Durch einfaches Kochen mit Mineralsäure gelangte er zum Vitamin C (= zweite Synthese nach Reichstein, 1934). Nach Micheel (1934) führt ein Weg von der 2-Keto-l-Gulonsäure zur Natriumverbindung des Enols (bei alkalischer Reaktion) (Formeln auf S. 104 und 105). Die erste Synthese nach Reichstein (1933) ist die Oson-Blausäuremethode. Diese beruht zunächst auf der Anlagerung von Blausäure an das Oson der l-Xylose, dann folgt Verseifung dieses Produktes: l-Xylose $\longrightarrow$ l-Xyloson $\xrightarrow{HCN}$ Nitril des l-Xylosons $\rightleftarrows$ Enolform des Nitrils des l-Xylosons $\longrightarrow$ Imido-l-Ascorbinsäure $\xrightarrow{\text{Hydrolyse}}$ l-Ascorbinsäure.

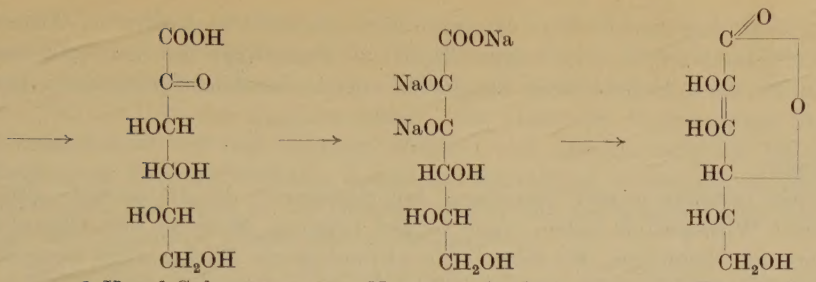
Die Beziehungen des Vitamin C zur l-Sorbose, einer Hexose, und die Beziehungen dieses Zuckers zur Glucose geben am besten die folgenden Formeln wieder[2].



d-Glucose l-Sorbit l-Sorbose

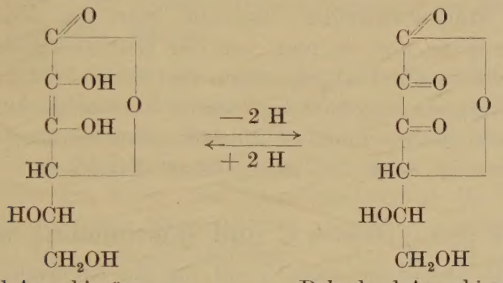
[1] Hirst, E. L., E. G. V. Percival u. F. Smith: Nature **131**, 617 (1933).

[2] Bredereck: Vitamine und Hormone. Leipzig: S. Hirzel 1936.



2 Keto-l-Gulonsäure (= l-Gulosonsäure) | Natriumverbindung des Enols | Vitamin C l-Ascorbinsäure

Auf Einzelheiten dieser Arbeiten kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Nur einiges möge erwähnt werden. Beim Abbau [nach HERBERT u. a. (1933)] durch Oxydation in saurer Lösung entsteht zunächst die Dehydro-l-Ascorbinsäure (= das 2,3-Keto-l-Gulonsäurelakton) in reversibler Reaktion, unter Verbrauch von 2 J-Atomen:

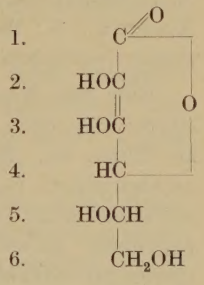


l-Ascorbinsäure | Dehydro-l-Ascorbinsäure

Von hier geht der Weg in alkalischer Lösung zu Oxalsäure und l-Threonsäure:

Oxalsäure | Threonsäure

Zur Frage der antiskorbutischen Wirkung der verschiedenen Stereoisomeren der Ascorbinsäure. Da nach dem Formelbild der Ascorbinsäure (s. Formel) 2 asymmetrische C-Atome im Molekül vorhanden (4 und 5) sind, und man also mit 4 optisch aktiven Ascorbinsäuren der C_6-Reihe rechnen mußte (der l-Ascorbinsäure [= Vitamin C], der d-Ascorbinsäure, weiter der d-iso-Ascorbinsäure [= iso-Vitamin C] und der l-iso-Ascorbinsäure), so war bei der bekannten Abhängigkeit der pharmakologischen und physiologischen Wirkung von der Konfiguration einer Substanz, zu untersuchen, ob die verschiedenen Stereoisomeren sich in ihrer antiskorbutischen Wirkung gleich verhielten. Es stellte sich nun die hochinteressante Tatsache heraus, *daß nur diejenigen Ascorbinsäuren die Wirkung der l-Ascorbinsäure haben, die am 4. C-Atom eine d-Konfiguration haben.* Es ist in diesem Zusammenhang besonders



bemerkenswert, daß die l-Rhamno-Ascorbinsäure, die nicht 6, sondern 7 C-Atome aufweist (sie besitzt statt der Gruppe CH_2OH als Endgruppe die Konfiguration CHOH) neben der l-Ascorbinsäure die größte antiskorbutische Wirksamkeit hat

CH_3

(Reichstein).

Nebenbei bemerkt werden diejenigen Ascorbinsäuren, die die stärkste antiskorbutische Wirksamkeit haben, auch in viel höherem Maße in den Organen gespeichert, als diejenigen, bei denen eine physiologische Wirksamkeit vermißt wird; diese werden im Organismus nicht retiniert, sondern erscheinen sofort im Harn.

Daß die besonderen Wirkungen der Ascorbinsäuren auf Fermente unabhängig sind von der antiskorbutischen Wirkung, konnte Kühnau bezüglich der Aktivierung des Thrombins zeigen. Es scheint, daß hierbei nur die reduzierende Wirkung der Ascorbinsäure entscheidend ist, da das Cystein die gleiche Wirkung hat.

Internationale Standardisierung. Seitdem man das Vitamin C als reine Substanz zur Verfügung hat, ist man von der Bemessung des Wirkungswertes nach Meerschweincheneinheit abgekommen und bezeichnet heute als *internationale Einheit* die Wirkung von 0,05 mg reinster l-Ascorbinsäure, deren Wirkung 0,1 ccm Citronensaft gleichkommt. *1 Meerschweincheneinheit der früheren Standardisierung entsprechen heute 10 Internationale Einheiten.*

Nachweis des Vitamin C und Bestimmungsmethoden.

Wie in der Folge ausgeführt werden soll, hat der Nachweis der Ascorbinsäure auf chemischem Wege, besonders wenn es sich um quantitative Bestimmungen handelt, in den vergangenen Jahren eine Fülle von Schwierigkeiten erkennen lassen, und man hat sich immer wieder veranlaßt gesehen, den umständlichen biologischen Weg einzuschlagen.

Biologischer Nachweis. Die ursprünglich von Holst und Frölich angegebene, aus Körnerfutter und Wasser bestehende Mangelkost, die beim Meerschweinchen, dem klassischen Versuchstier, mit Sicherheit Skorbut erzeugt, ist in den späteren Jahren vielfach abgeändert worden. Chick und Hume haben die Körnerkost durch autoklavierte Milch ergänzt. Eine vielfach bewährte Futtermischung, die wir Sherman verdanken, besteht aus: Haferschrot 39%; Magermilchpulver (2 Stunden auf 110° erhitzt) 30%; Butterfett 10%; Kleie 20%; Kochsalz 1%; Wasser und Heu in beliebigen Mengen (Heu aus Klee muß dabei streng vermieden werden, weil sich darin noch Spuren von Vitamin C befinden).

Eine von Meerschweinchen sehr gerne genommene Kost wurde von V. Demole angegeben, über die näheres in der Zeitschrift für Vitaminforschung[1] zu finden ist. Bei einer solchen Kost gehaltene Tiere nehmen anfangs stark an Gewicht zu (in etwa 2 Wochen 40—80 g), nach einer Periode von Wachstumsstillstand setzt Gewichtsverlust ein, in weiteren 2—3 Wochen gehen die Tiere zugrunde. Es scheint, daß nach Aufbrauch der Vitaminreserven — in den Nebennieren 50—100 mg pro 100 g Gewebe, in der Leber etwa 30 mg — der Verfall sehr rasch einsetzt. Von großer Bedeutung ist, daß zu der Zeit, zu welcher die

[1] Demole, V.: Z. Vitaminforsch. 3, 89 (1934).

Tiere noch vollkommen gesund erscheinen, schon Veränderungen an den Zähnen und Knochen nachweisbar werden, die es ermöglichen, Vitaminmangelstörungen schon frühzeitig zu erkennen; man hat diese Veränderungen durch das Absinken des Vitamin C in den Organen erklärt. *Die klinischen Erscheinungen des Meerschweinchenskorbuts* sind Schmerzhaftigkeit und Anschwellung der Gelenke mit Neigung zu Spontanfrakturen, Zahnfleischschwellung, Lockerung der Zähne und Blutungen, besonders in die Gelenke und in das Zahnfleisch; auch Durchfälle und Incontinentiae urinae werden beobachtet.

Wenn man Nahrungsmittel oder Präparate aus pflanzlichem oder tierischem Material auf ihren Ascorbinsäuregehalt prüft, so findet man nach Beifütterung der betreffenden Stoffe, falls sie wirksame Ascorbinsäure enthalten: Wiederkehren des Appetits, Verschwinden der krankhaften Störungen und Gewichtszunahme. 0,5 mg l-Ascorbinsäure als Tagesdosis auf ein Gewicht von 200 bis 300 g gerechnet, ist die wirksame *Grenzdosis*; größere Gaben erzielen schnellere Wirkung.

Es ist erstaunlich, daß die Fehlerbreite der Methodik bei diesem biologischen Prüfungsverfahren nur 33% beträgt.

Noch ein paar Worte wären zu sagen über die *Skorbuterscheinungen beim Meerschweinchen* im einzelnen. Die ersten Symptome, die, je nach der vorausgehenden Fütterung, verschieden früh auftreten (die extremen Schwankungen liegen zwischen 10 und 60 Tagen, im Mittel zwischen 20 und 30 Tagen) sind offenbar Schmerzen in den Knie- und Schultergelenken; die Lebhaftigkeit der Tiere läßt nach, die hinteren Extremitäten werden geschont und schließlich beobachtet man die sog. „Skorbutstellung", wobei die schmerzenden Glieder frei ausgestreckt werden. Untersucht man die Extremitäten der auf der Seite liegenden Tiere, so fühlt man an den Gelenken Schwellungen, die bei Bewegungen lebhaft schmerzen; sehr bald machen die Tiere einen schwerkranken Eindruck, sie nehmen die sog. „Kopfschmerzstellung" ein, sie erscheinen unsauber, mit gesträubtem Fell, die Zähne lockern sich, so daß sie sich mit Leichtigkeit mit Hilfe der Pinzette entfernen lassen. Der Appetit liegt völlig darnieder und schließlich gehen die Tiere zugrunde. Bei der Sektion findet man schon makroskopisch schwere Blutungen in den Kniegelenken, ferner an den Rippen in dem Bereich der Knochenknorpelgrenze, zuweilen sieht man auch Darmblutungen und bei den langsam verlaufenden Fällen ist an den Rippen ein Rosenkranz nachweisbar. An den Knochen ergibt die mikroskopische Untersuchung eine Veränderung in der Anordnung der Knorpelzellen und Knochenbälkchenreihen bei vermehrtem Blutgehalt der Markhöhle.

Für die biologische Auswertung von Nahrungsmitteln auf ihren Ascorbinsäuregehalt empfehlen sich am meisten Tiere zwischen 300 und 350 g. *Die kleinste Menge der zu prüfenden Substanz, die einen Satz von 5—10 Tieren 60—90 Tage vor Skorbut schützt, ist als die Grenzdosis anzusehen.*

Eine Verbesserung des biologischen Verfahrens hat sich ergeben durch Beurteilung der *Zahnstörungen*, die, wie bereits erwähnt wurde, schon zu einer Zeit nachweisbar werden, zu welcher die Tiere noch vollkommen gesund erscheinen. Nach Höjer[1] können die Veränderungen an den Odontoblasten und an der Dentin-

[1] Höjer: Brit. J. exper. Path. 7, 356 (1926). — Ronas: Ber. 39, 798.

struktur als untrügliches Zeichen von Vitaminmangel, das sich schon nach 14 Tagen einstellt, angesehen werden. Näheres findet sich in der Arbeit von Key und Elphick[1]. Nach den umfangreichen Erfahrungen Molls[2] gelingt es auf diese Weise an der Hand der histologischen Zahnuntersuchungen bereits nach 20 Tagen zu einem sicheren Urteil zu gelangen.

Chemischer Nachweis. Darstellung aus pflanzlichem Material. Die quantitative Bestimmung der Ascorbinsäure wurde anfangs mit der Methode von Tillmans und dessen Mitarbeitern durchgeführt mit Hilfe des blauen Farbstoffes 2,6-Dichlorphenol-Indophenol, der infolge der stark reduzierenden Wirkung des Vitamin C in den Leukofarbstoff übergeht.

Scheunert und Schieblich haben die Methode in folgender Weise angewendet. Da das käufliche 2,6-Dichlorphenol-Indophenol (Schuchardt) nicht rein ist, löst man zur Herstellung von 1 Liter einer etwa 0,001-n-Lösung 0,25 g Substanz in Wasser oder Phosphatpufferlösung von p_H 7,0. Diese wird hergestellt durch Mischung von 100 ccm einer 1/15-Mol.-Lösung von primärem Kaliumphosphat mit 200 ccm einer 1/15-Mol.-Lösung von sekundärem Natriumphosphat und Auffüllen auf 1 Liter. Man läßt über Nacht stehen, filtriert und löst den Rückstand nochmals in Wasser. Die vereinigten, auf 1 Liter aufgefüllten Extrakte müssen im Eisschrank aufbewahrt werden. Bei längerem Stehen bilden sich rosa bis braun gefärbte Zersetzungsprodukte, die bei der Titration stören. Diese Farbstofflösung muß auf einen genauen Titer eingestellt werden, was auf verschiedene Weise geschehen kann[3]. Verwendet man beispielsweise *reine Ascorbinsäure*, so wird notiert, wieviel Kubikzentimeter der Farblösung gebraucht werden, um von 1 mg Ascorbinsäure entfärbt zu werden. Es empfiehlt sich, die Reinheit der Ascorbinsäure nachzuprüfen: Auf 1 Mol. entfallen 2 Atome Jod. Bei der *Titration* selbst ist darauf zu achten, daß die zu untersuchenden Flüssigkeiten schwach sauer sind; im neutralen verläuft die Reaktion zu langsam, während umgekehrt stark saure Reaktion (etwa von p_H 1,7 ab) den Farbstoff zu schnell zerstört. Aus diesen Verhältnissen ergibt sich die Notwendigkeit, bei stark saurer Reaktion der Extrakte nach Abstumpfung der Reaktion mit Natronlauge mit Natriumacetat zu puffern. Neutrale Lösungen werden mit 1%iger Essigsäure und Natriumacetat versetzt.

Hat man es mit *pflanzlichem* Material zu tun, so stellt man durch Zerkleinerung erst eine homogene Masse dar, kocht unter Durchleitung von Stickstoff in einem Erlenmeyer-Kolben mit doppelt durchbohrtem Stopfen mit 2,5%iger Schwefelsäure etwa 10 Minuten, nach Abkühlung wird durch ein Tuch filtriert, mittels Natriumacetat die saure Reaktion abgestumpft, dann titriert man in einem aliquoten Teil mit der gut eingestellten Farbstofflösung; ein nochmaliges Auskochen erlaubt ein Urteil darüber, ob die Ascorbinsäure vollständig extrahiert ist. Zu beachten ist, daß bei der Zerkleinerung unter keinen Umständen auch nur Spuren von *Eisen* in das Extraktionsgut kommen.

Ein besonderes Verfahren hat Siebert für die Titration von *gefärbten Pflanzenextrakten* angegeben[4]. Von Harris stammt eine Modifikation der Tillmansschen Methode im Sinne einer *Mikromethode* (1933).

[1] Key a-d Elphick: Biochemic. J. **25**, 888 (1931).
[2] Moll: E. Mercks Jahresber. **46**, 9 (1932).
[3] Zitiert nach Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden von Abderhalden, Abt. V, Teil 3 B, H. 8, Lieferung 461, S. 1162. 1937. [4] Siebert: Diss. Frankfurt 1931.

Nach Ahmad[1] soll man nur dann zuverlässige Werte erhalten bei der Titration mit 2,6-Dichlorphenol-Indophenol in Gegenwart von Trichloressigsäure, wenn der Ascorbinsäuregehalt in der Lösung größer ist, als 2 mg pro Kubikzentimeter, und der der Essigsäure nicht höher als 5%.

Von Interesse ist die Beobachtung von Fox und Levy[2], wonach die Ascorbinsäure im Orangensaft durch Tierkohle in die oxydierte Stufe übergeführt werden und durch Schwefelwasserstoff (zu etwa 90%) in die reduzierte Stufe zurückverwandelt werden kann. Die Reduktionskraft des Schwefelwasserstoffes wurde übrigens von van Eekelen und Emmerie für die Ascorbinsäurebestimmung im Harn, wie noch ausgeführt werden wird, verwendet.

Neben den hier angeführten Darstellungsmethoden hat man je nach dem Ausgangsmaterial das Verfahren in der verschiedensten Weise modifiziert; es sei auf die ausführliche Darstellung in dem soeben erschienenen Werke von F. R. Seitz[3] verwiesen.

Histiochemischer Nachweis. Szent-Györgyi hatte schon festgestellt, daß die von ihm Hexuronsäure genannte Substanz der Nebennierenrinde Silbernitrat schwarz färbt. Dieser Vorgang wird jetzt benutzt, um das Vitamin C in verschiedenen Organen festzustellen (= histiochemischer Nachweis[4]).

Methoden der Ascorbinsäurebestimmung in tierischen Flüssigkeiten (Milch, Speichel, Blut) mit Ausnahme des Harns. Für die Untersuchung der *Milch* sind verschiedene Methoden vorgeschlagen worden. Einmal das Verfahren von Bleyer[5] und das einfachere von Jacobsen[6]; bei letzterem wird nach Ausfällung des Caseins durch Essigsäure das Filtrat durch n-Salzsäure auf ein p_H von 2,5 gebracht, und mit einer nicht zu alten (höchstens 8 Tage alten), genau eingestellten 0,001-n-Dichlorphenol-Indophenol-Lösung unter dauernder Kohlensäurezufuhr titriert. Bei Untersuchung von *Blut* und anderen *tierischen* Flüssigkeiten stört die Gegenwart von anderen reduzierenden Substanzen, wie Glutathion, Ergothionein usw.; wenn man Cystin vorher durch Mercuriacetat beseitigt und mit Schwefelwasserstoff das Quecksilber später entfernt, so wird auch die dabei entstandene Oxydation der Ascorbinsäure wieder beseitigt. Auf diese Weise haben Wolff, van Eekelen und Emmerie[7] zahlreiche Untersuchungen ausgeführt. Nach ihnen sollte der Ascorbinsäuregehalt des Blutes zwischen 1,19 und 2,60 mg-% liegen. Für die Enteiweißung von tierischen Geweben empfehlen Bessey und King[8] 8%ige Trichloressigsäure, für pflanzliches Material 8%ige Essigsäure. Im Speichel hat Stuteville bei der titrimetrischen Methode mit Dichlorphenol-Indophenol einen Gehalt von 0,025 mg-% Ascorbinsäure gefunden[9].

Bestimmung im Blut. Im folgenden soll die Methode van Eekelens[7] beschrieben werden, nach der in unserer Klinik neuerdings die Ascorbinsäure

[1] Ahmad: Biochem. J. **29**, 275 (1935); **30**, 11 (1936).

[2] Fox and Levy: Biochem. J. **30**, 208 (1936).

[3] Seitz, F. R.: Vitamine und Hormone und ihre technische Darstellung, S. 135—139. Leipzig: S. Hirzel 1939.

[4] Näheres bei E. Abderhalden: Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. 5, Teil 3 B, H. 8, S. 1172. [5] Bleyer: Biochem. Z. **254**, 187 (1932).

[6] Jacobsen: Z. Unters. Lebensm. **69**, 306 (1935).

[7] Wolff, van Eekelen u. Emmerie: Acta brevia neerl. Physiol. **3**, 44 (1933).

[8] Bessey and King: J. of biol. Chem. **103**, 687 (1933).

[9] Stuteville: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **32**, 1454 (1935).

im *Blut* bestimmt wird. Das Blut darf nicht älter sein als einige Stunden. Etwa 25 ccm werden durch 25 mg Kaliumoxalat vor Gerinnung geschützt, in einem Zentrifugenglas von etwa 200 ccm Inhalt werden zu 20 ccm Blut 20 ccm 10%iger Trichloressigsäure hinzugefügt und mit einem Glasstab durch Rühren gut vermischt (etwa 1—2 Minuten). Danach werden 10 ccm 20%iger Quecksilberacetatlösung zugegeben, das ganze schnell gemischt. Alsbald wird das Zuviel an Trichloressigsäure durch Zufügen von soviel $CaCO_3$ (pro Analysi) ausgeglichen, bis Kongopapier nicht verfärbt und blaues Lackmuspapier rot gefärbt wird. Ein geringes Übermaß an $CaCO_3$ schadet nicht. Es ist *unerläßlich*, die Trichloressigsäure zu neutralisieren, weil selbst unter Schwefelwasserstoff Ascorbinsäure in diesem Milieu auf die Dauer unbeständig ist. Nach Neutralisieren wird rasch zentrifugiert (1—2 Minuten), danach die überstehende Flüssigkeit schnell filtriert und mit Schwefelwasserstoff durchströmt, abermals filtriert und zum zweitenmal mit Schwefelwasserstoff durchströmt. Es dürfen zwischen Zufügen von Trichloressigsäure und Durchleitung von Schwefelwasserstoff nicht mehr als 8, höchstens 10 Minuten verstreichen. Das Ganze wird gut verkorkt über Nacht im Dunkeln aufbewahrt. Nach Durchleitung von Stickstoff oder Kohlensäure am folgenden Tag (1—2 Stunden, Bleiacetatpapierkontrolle!) werden 5 ccm des Blutextraktes mit 1 ccm 10%iger Trichloressigsäure in einem weißen Porzellanschälchen durch tropfenweise zugegebenen Indicator aus der Mikrobürette titriert. Der Endpunkt der Titration ist erreicht, wenn die Rotfärbung mindestens 5 Sekunden deutlich erkennbar bleibt.

Berechnung. 20 ccm Blut, 20 ccm Trichloressigsäure, 10 ccm Quecksilberacetat (zusammen 50 ccm). 5 ccm des Extraktes verbrauchen 0,18 ccm Indicatorlösung oder 20 ccm Blut $10 \times 0{,}18 = 1{,}8$ ccm Indicator. 10,6 ccm Indicatorlösung = 1 mg Ascorbinsäure. 1 Liter Blut enthält also $\frac{50 \times 1{,}8}{10{,}6} = 8{,}5$ mg Ascorbinsäure. Bekannte Mengen Ascorbinsäure an Blut oder Harn zugefügt werden mit dieser Methode innerhalb der Fehlerbreite von höchstens 6% (meistens weniger) quantitativ zurückgefunden.

Bestimmung im Harn. Die Bestimmung der Ascorbinsäure im Harn wurde von zahlreichen Autoren nach der alten Tillmansschen Methode vorgenommen. Eine kritische Prüfung ihrer Leistungsfähigkeit hat begründete Bedenken laut werden lassen, und es muß betont werden, daß die Ergebnisse, die nach Tillmans erzielt wurden, kein richtiges Bild von der wirklichen Ausscheidung des Vitamin C geben, da im Harn eine erhebliche Zahl von anderen reduzierenden Substanzen entscheidend die Werte beeinflußt; ja es ist nicht zu viel gesagt, wenn man behauptet, daß in manchen Fällen die Zahlen überhaupt nicht auf Ascorbinsäure bezogen werden können.

Jezler und Niederberger haben das Verdienst, die Tillmannssche Methode insoweit modifiziert zu haben, daß die erhaltenen Werte durchaus brauchbar sind. Im folgenden soll die Beschreibung gegeben werden:

In 3 oder mindestens 2 Parallelbestimmungen werden je 10 ccm Harn in etwa 300 ccm fassende Erlenmeyer-Kölbchen pipettiert. Jede Portion wird mit 1 ccm Eisessig angesäuert und mit etwa 100 ccm destillierten Wassers verdünnt. Der Kölbcheninhalt dient als Vorlage für die Dichlorphenol-Indophenol-Lösung, die aus einer 50-ccm-Bürette so lange zugetropft wird, bis die entstehende Rötung während 30 Sekunden bestehen bleibt. Das Resultat muß in Berücksichtigung

der Gesamturinmenge in Milligramm angegeben werden. Außerdem ist auf den Leerwert zu achten.

Wichtig ist, daß die Titration nur $^1/_2$—2 Minuten in Anspruch nimmt, da sonst andere reduzierende Substanzen stören. Die Vorlage ist ständig leicht zu schütteln. Ferner muß darauf geachtet werden, daß die verdünnende Wassermenge 100 ccm nicht wesentlich überschreitet, da der Wasserwert den Leerwert merklich erhöht. Der Farbumschlag ist stets bei Tageslicht oder bei einer Tageslichtlampe zu beurteilen. *Sehr vereinfacht ist die Methode durch genau dosierte Farbstoffmengen in Tablettenform*, die von den Firmen Hoffmann-La Roche und E. Merck in den Handel gebracht werden. *Jede Tablette entspricht 1 mg Ascorbinsäure.* Man kann also durch einfaches Lösen der Tabletten in destilliertem Wasser eine Indicatorflüssigkeit in der gewünschten Stärke in ganz kurzer Zeit herstellen. Bei Harnen, die sehr reich an Ascorbinsäure sind (z. B. nach Belastung), ist es vorteilhaft, den umgekehrten Weg zu gehen (d. h. mit dem Harn eine bestimmte Menge Farblösung (Tillmans' Reagens) bis zur Entfärbung zu titrieren), weil man den Umschlagspunkt leichter erkennen kann.

Bei vergleichenden titrimetrischen und colorimetrischen Ascorbinsäurebestimmungen hat sich gezeigt, daß die mit verschiedenen Methoden erhaltenen Werte je nach dem untersuchten Material schwanken.

Allgemeine Biologie des Vitamin C.

Seit man Kenntnis hat von der Existenz des antiskorbutischen Vitamins, ist es den Forschern, die sich mit dem Problem beschäftigt haben, immer wieder von neuem aufgefallen, daß es in der Pflanzenwelt in weitester Verbreitung vorkommt, daß dagegen die *ruhenden Samen* nicht einmal Spuren des Vitamins enthalten. Die Ascorbinsäure findet sich meist nicht in freier Form, sondern gebunden als *Ascorbigen* (Guha); über die Natur der Bindung ist noch nichts bekannt. Die Bildung des Vitamin C in den Samen bei der Keimung erfolgt in dem Augenblick, in welchem das Chlorophyll in den pflanzlichen Zellen erscheint. Es wird offenbar für das Wachstum der Pflanze benötigt und daher reichlich gebildet. Bekannt ist, daß der Entdecker Australiens, Cook, das Auftreten von Skorbut bei seiner Mannschaft dadurch verhinderte, daß er täglich einen Aufguß frisch gekeimter Gerste trinken ließ.

Neben der Feststellung, daß im keimenden Samen Vitamin C gebildet wird, haben dann diejenigen Arbeiten von Szent-Györgyi, die zur krystallinischen Darstellung der Ascorbinsäure führten, zum erstenmal eine gewisse Vorstellung von der Bedeutung des Vitamins für die Lebensvorgänge in der pflanzlichen Zelle gebracht. Szent-Györgyi beschäftigte sich mit der *Pflanzenatmung.* Bei der vergleichenden Prüfung pflanzlicher Extrakte fiel ihm auf, daß sich bei einem Teil von ihnen eine erhebliche Oxydationshemmung zeigte. Als er dieser Feststellung nachging, konnte er schließlich eine Kohlehydratsäure als die Substanz krystallinisch isolieren, die für diese Hemmung der Atmung verantwortlich zu machen war. Er nannte sie, da er sie als eine Säure erkannte, die sich von einer Hexose ableitete, *Hexuronsäure.* Jahrelang wußte man nichts darüber, daß diese Säure mit dem Vitamin C identisch war.

Tillmans konnte dann im Tierversuch die antiskorbutische Wirkung der Hexuronsäure und ihre Identität mit dem Vitamin C nachweisen. Seit dieser Zeit wird das Vitamin C auch *Ascorbinsäure* genannt.

Die wichtige Rolle, die der Ascorbinsäure für die Atmungsvorgänge in der Pflanze zukommt und deren Feststellung, wie oben erwähnt, zu ihrer ersten Isolierung als Hexuronsäure führte, hat zu zahlreichen Untersuchungen Anlaß gegeben, die vielfach zu neuen Gesichtspunkten führten. Im folgenden soll ein kurzer Überblick über die wichtigsten Ergebnisse dieser Forschungen gegeben werden. Von dem Redox-Potential der Ascorbinsäure soll im Zusammenhang mit anderen als Redox-Substanzen in der Zelle aufgefundenen Stoffen gesprochen werden.

Zunächst wurde festgestellt, daß in *alkalischer* Lösung bei einem p_H von 8,5 bis 9,0 die Ascorbinsäure sehr stark Sauerstoff aufnimmt. In Gegenwart von Kupfer vollzieht sich dieser Vorgang besonders schnell. Die dabei entstehende oxydierte Form der Ascorbinsäure, die *Dehydro-Ascorbinsäure*, ist, ebenso wie die l-Ascorbinsäure im tierischen Organismus aufgefunden worden. Sie hat, wie die reduzierte Form, antiskorbutische Eigenschaften, wobei man annehmen darf, daß sie zuerst einer Hydrierung unterworfen wird. Die Dehydro-Ascorbinsäure scheint im Dehydrasesystem als Oxydationsmittel eine wichtige Rolle zu spielen. Nach Adler und Günther wird die Dihydro-Co-Cymase durch die Dehydro-Ascorbinsäure zu Co-Cymase oxydiert (zitiert nach Hans von Euler). Nach Hellstroem wird das Cytochrom c bei einem p_H 7 in Phosphatpuffer durch Ascorbinsäure reduziert.

Eine besondere Rolle scheint dann der Ascorbinsäure als *Schutzsubstanz* für labile Verbindungen in den Körpersäften gegen oxydative Wirkungen zuzukommen. H. Schroeder konnte an der Steppschen Klinik zeigen, daß Adrenalinlösung nach Zusatz von Ascorbinsäure auch bei langem Stehen an der Luft ungefärbt bleibt, während sich bekanntlich eine Adrenalinlösung ohne Zusatz innerhalb kürzester Frist rot färbt, um dann bräunliche Töne anzunehmen. Die Ascorbinsäure verhindert also die Oxydation des Adrenalins durch den Sauerstoff der Luft. Sicherlich haben diese Beziehungen eine große praktische Bedeutung für die Stabilisierung des Adrenalins in der Nebenniere und nach seiner Ausschwemmung. In diesem Zusammenhang ist noch die Beobachtung von Adler zu erwähnen, derzufolge die *Desaminierung des Glykokolls durch Adrenalin ausbleibt, wenn Ascorbinsäure zugesetzt wird.*

Von vorläufig mehr rein biologischem als klinischem Interesse sind die in letzter Zeit vielfach studierten *Beziehungen zwischen den Häminen und der Ascorbinsäure.* So kann Ferri-Hämochromogen Ascorbinsäure oxydieren; auch die Umwandlung von Hämin zu „grünem Hämin" durch Ascorbinsäure konnte gezeigt werden. Während in diesen genannten Fällen bei der Ascorbinsäure es sich um eine Schwermetallkatalyse handelt, die durch SH-Glutathion gehemmt wird, spielen im pflanzlichen Organismus oxydierende Fermente eine große Rolle (z. B. die sogenannte Vitamin C-Oxydase, die im Kürbis nachgewiesen wurde), ferner Phenol-Oxydasen und Peroxydasen; im Tierreich fehlen diese Oxydasen, wie es scheint, fast völlig.

Es möge noch einmal ausdrücklich betont werden, daß im tierischen Organismus das *SH-Glutathion die fermentative Oxydation des C-Vitamins verhindert.*

Seit langer Zeit ist bekannt, daß *Fermente* durch Hydrierung aktiviert, durch Dehydrierung inaktiviert werden können. Von der Ascorbinsäure als einer Redox-Substanz waren solche Wirkungen auf Enzyme von vornherein zu erwarten. In der Tat konnte die eiweißspaltende Wirkung des *Kathepsins*

durch Ascorbinsäure beschleunigt werden, wobei die Anwesenheit von Metallionen, insbesondere des Eisens, als notwendig erkannt wurde. Auch die Wirksamkeit der Fermente *Arginase* und der tierischen *β-Amylase* konnte durch Ascorbinsäure beschleunigt werden. Das gleiche wurde vom *Papain* und vom *Thrombin* festgestellt.

Zum Schluß möge im Zusammenhang hiermit die Einwirkung der Ascorbinsäure auf *Aminosäuren* erwähnt werden. So wird Histidin durch Decarboxylierung in *Histamin* übergeführt. Auch eine oxydative Spaltung von Histidin und anderen Imidazolen wurde in Gegenwart von Ascorbinsäure und Ferrisulfat festgestellt. Nach Mitteilung von ABDERHALDEN aus allerletzter Zeit scheint die Ascorbinsäure ganz allgemein die Fähigkeit der oxydativen Desaminierung der Aminosäuren zu besitzen. Freilich geht diese Reaktion nur in Gegenwart von Eisen (oder auch Kupfer und Mangan) vor sich, so daß man annehmen muß, daß die *Ascorbinsäure ihre Wirksamkeit als Fe-Salz entfaltet*[1].

Redox-Potential und Redox-Systeme. Jeder Ersatz und Neuaufbau in der lebenden Natur kann sich nur vollziehen, wenn Energie zur Verfügung gestellt wird. Energie kann geliefert werden durch Wasserstoffabgabe — die Umkehr desjenigen Vorganges, der sich in den Pflanzen beim Aufbau ihrer Leibessubstanz vollzieht, wobei das Sonnenlicht die dazu nötige Energie liefert. Für den energieliefernden Abbau der Kohlehydrate, die durch ihren hohen Gehalt an Wasserstoff ausgezeichnet sind, ist es notwendig, daß die am Kohlenstoff sitzenden H-Atome mobilisiert werden. Die Fermente, die diesen Vorgang steuern, sind von WIELAND als *Dehydrasen* bezeichnet worden. Der früher als Oxydation bezeichnete Vorgang in der lebenden Natur ist nach WIELAND eine *Dehydrierung:* Die wasserstoffreiche Kohlenstoffverbindung ist der *Donator* (der den Wasserstoff abgebende Körper), die früher als oxydierende Substanz bezeichnete Verbindung ist heute der *Wasserstoffacceptor*. Daß der H-Acceptor die H-Atome des Donators aufzunehmen vermag, dazu bedarf es einer der Dehydrasen, die, wie man sich vorstellt, die H-Atome des Donators lockern. Unter anaeroben Bedingungen (bei der Gärung) ist der H-Acceptor das sog. *gelbe Atmungsferment*, das durch die Wasserstoffaufnahme in den Leukofarbstoff übergeht. Da, wo Sauerstoff zugegen ist, muß der Sauerstoff als H-Acceptor angesehen werden.

Die Ascorbinsäure, die selbst eine den Kohlehydraten angehörende Substanz ist, scheint als Dehydrase eine starke Wirkung entfalten zu können, und zwar richtet sich ihre Wirkung gegen die Kohlehydrate.

Zum Verständnis des folgenden mögen noch einige Bemerkungen angefügt werden zum *Begriff der Oxydation, wie ihn die moderne Chemie heute versteht.*

Während man primär unter Oxydation die Aufnahme von Sauerstoff bzw. die Abgabe von Wasserstoff verstand, hat man später erkannt, daß Oxydation auch ohne direkte und indirekte Beteiligung von Sauerstoff und Wasserstoff vor sich gehen kann. *Ganz allgemein sieht man nun in der Oxydation die Vermehrung der positiven bzw. die Verminderung der negativen Ladung unter Elektronenabgabe. Der reziproke Vorgang ist die Reduktion, also Abnahme der positiven Ladung unter Elektronenaufnahme.*

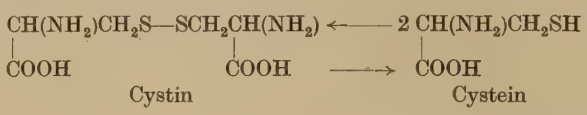
[1] Literaturangaben und Näheres über dieses Kapitel siehe: EULER, HANS VON: Bedeutung der Wirkstoffe (Ergone), Enzyme und Hilfsstoffe im Zellenleben. Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung, Bd. 1. Herausgeg. v. RUZICKA u. STEPP. Leipzig: Akademische Verlagsgesellschaft, 1938.

Nun ist die Oxydation eines Stoffes stets mit der Reduktion eines anderen gekoppelt, der entweder den Sauerstoff für die Oxydation abgibt, oder den Wasserstoff bzw. die Elektronen aufnimmt. Die Messung der sich hierbei abspielenden elektrischen Vorgänge liefert die Größe der Potentialdifferenz der *oxydo-reduzierenden Reaktionen. Je größer die Oxydationsfähigkeit des Systems, desto höher das positive Potential, das im Gleichgewichtszustand gemessen wird.*

Es gibt bei den verschiedenen Zellvorgängen reversible und irreversible Oxydoreduktionen, die das jeweilig gemessene Redox-Potential der Lösung bestimmen. Als „*Redox-Prozesse*" sind die beim Ablauf der Stoffwechselvorgänge in die Kette der zahlreichen irreversiblen Verbrennungsprozesse eingeschalteten reversiblen chemischen Prozesse zu betrachten.

Die Ascorbinsäure, die bei den Lebensvorgängen in den Zellen bald in ihrer reduzierten, bald in ihrer oxydierten Form auftritt, stellt in diesen beiden Formen ein solches *Redox-System* dar.

Schon seit vielen Jahren kennt man eine *weitere Redox-Substanz* in den Zellen, die ein *mittleres Redox-Potential* besitzt. Ihre Wirkung erstreckt sich auf Eiweißkörper. Sie wurde von Hopkins entdeckt und als *Glutathion* bezeichnet. Man weiß heute, daß es sich hier um ein Tripeptid handelt, das aus Cystin, Glutaminsäure und Glykokoll zusammengesetzt ist. In alkalischer Reaktion entsteht aus 2 Molekülen Cystein unter Wasserstoffabgabe 1 Molekül Cystin, während in saurer Reaktion das Cystin reduziert wird zu Cystein.



So wird also je nach der Reaktion in dem Gleichgewicht Cystin-Cystein bald eine Reduktion, bald eine Oxydation stattfinden können — *Oxydoreduktion.*

Von hohem Interesse ist die Feststellung von Györgyi, daß *bei der Zellteilung der Gehalt an Glutathion ansteigt.* Diese Redox-Substanz scheint also bei diesem Vorgang eine ganz besondere Rolle zu spielen. Man hat auf Grund neuerer Beobachtungen geglaubt, annehmen zu dürfen, daß der sauren Reaktion, die im inneren Wachsen der Zellen herrscht und die höchstwahrscheinlich auf Milchsäurebildung beruht, ein steuernder Einfluß auf dieses Gleichgewicht Cystin-Cystein zugesprochen werden kann. In allerletzter Zeit sind nun auch *Beziehungen zwischen Cystein und dem Vitamin C* festgestellt worden. Das C-Vitamin ist in seiner reduzierten Form imstande, oxydationshindernd zu wirken; so wie es das Adrenalin vor Oxydation schützt, so vermag es auch das Cystein zu stabilisieren.

Durch die so bedeutungsvollen Studien über das *Lactoflavin* hat man ein *drittes reversibles Redox-System* kennengelernt. Sein *Redox-Potential* liegt auffallend *tief* (es ist *stark positiv*). Wenn man die Redox-Potentiale von Ascorbinsäure, Glutathion und Vitamin B_2 vergleicht, würde sich folgende Reihe ergeben:

1. *Ascorbinsäure mit einem besonders hohen* (—) *Potential,*
2. *Glutathion mit einem mittleren Potential,*
3. *Vitamin B_2 mit besonders tiefem* (+) *Potential.*

Nach Oppenheimer muß man annehmen, daß das Potential der zu hydrierenden Substanzen dem Potential des letzten Sauerstoffüberträgers (z. B. des

Ferments Hämin) möglichst angenähert wird, was verständlich ist, wenn man mit Oppenheimer die besten Wirkungsmöglichkeiten aller Oxydationskatalysatoren dann als gegeben sieht, wenn ihr Normalpotential in der Nähe des Potentials des zu oxydierenden Systems liegt.

Die hier geäußerten Vorstellungen (F. P. Fischer) erscheinen durchaus verständlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß die *3 Redox-Substanzen* (Vitamin C, Glutathion und Vitamin B_2) *in einem mit so lebhaftem Stoffwechsel versehenen Organ, wie es die Linse des Auges ist, zusammen vorkommen, wo sie als Dehydrasen Wasserstoff mobilisieren.*

Vorkommen.

1. In der Pflanzenwelt.

Das Vitamin C kommt in der Natur, vor allem in der Pflanzenwelt, zu 70% in gebundener Form (als sogenanntes *Ascorbigen*) vor, in der es in großem Umfange gebildet wird. Ganz regelmäßig sind es die wasserreichen Teile der Pflanzen, in denen es sich findet: also vor allem in Blättern, Früchten und den übrigen wasserreichen Teilen der Pflanzen, die unter der Erde sind, wie Knollen, Wurzeln usw. Im Gegensatz dazu sind die Samen aller Pflanzen und die daraus hergestellten Produkte vollkommen frei von Vitamin C.

a) Vitamin C-Gehalt pflanzlicher Nahrungsprodukte (einschließlich einiger tierischer Nahrungsmittel).

Im folgenden sei eine Übersicht über den Vitamin C-Gehalt der rohen Nahrungsstoffe in frischem Zustand in Milligramm pro 100 g gegeben (nach Rudolf Vetter und Walter Winter). Die eingeklammerten Zahlen bedeuten den Vitamin C-Gehalt nach normaler Lagerung und Zubereitung in Milligramm pro 100 g. Der Verlust durch „Zurüstung" (± 5% bei Obst und 10% bei Gemüse) muß man noch abziehen.

Tabelle 1. Gehalt roher Nahrungsmittel an Ascorbinsäure in mg pro 100 g.

Nahrungsmittel	Werte nach Jung	Werte nach Wieters	Werte nach van Eekelen	Werte nach Stepp	( )
Gemüse:					
Blumenkohl	50		22	50	(20)
Bohnen, braun			1		
„ grün	10		6—16		(7)
Brunnenkresse	17—50				(25)
Endiviensalat	10		0,5—1		(4)
Erbsen		42—50	3,3		(10)
Grünkohl	75	33—50		75—145	
Gurken		2,5—5	6—6,5		(5)
Karotten		1—5	3—6	5—18	(3)
Kartoffeln	10	5—17	8—25	10	(3—10)
Kohlrabi	100	25—33	13—15	17—33	(8)
Kopfsalat	5—10		8—12	8	
Lattich (Lauch)			0,8—2		
Mangold[1]					
Mohrrüben				20	
Paprika		170—200			

[1] Nach Stiel 25.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nahrungsmittel	Werte nach JUNG	Werte nach WIETERS	Werte nach VAN EEKELEN	Werte nach STEPP	( )
Petersilie	100				
Pilze[1]					
Rettich-Radieschen	25				
Rettich	10	23			
Rosenkohl	50	50—83	25		(50)
Rotkohl	50	31—42	17		(8)
Rüben, rote (Randen)			8		(7)
„ weiße[2]					
Sauerkraut	50				(20)
Schnittlauch			16		
Sellerie, Wurzeln[3]					
Sellerie, Stiele[4]					
Spargel		31—33	8—11		(18)
Spinat	8	33	1	8	(4)
Tomaten	10—25	25	13	10—35	
Weißkraut (Kraut)	40				(20)
Wirsingkohl		17—25			(3)
Zwiebel			5		(3)
Beeren:					
Brombeeren			15		(12)
Erdbeeren	50	42—50	68		(40)
Hagebutten		250—500			
Heidelbeeren			10		(9)
Himbeeren	25	20	28	18—25	(17)
Hollunderbeeren[5]					
Johannisbeeren, rot	17	25—31	8		(17)
„ schwarz	100		135		(110)
Stachelbeeren	25	12—31		25—33	(22)
Weißdornbeeren[6]					
Früchte, Obst (ohne Beeren):					
Ananas	8		7—8		
Äpfel	2,5—15	5	3—7	5—10	
Bananen	8		8—12		
Birnen		2	2—4		
Citronen				50—100	
Grapefruit		10			
Mandarinen	50		20	8—35	
Melonen			23—30		
Orangen	50—100	25—33	21—61	50—100	
Pfirsiche		10	10—12		
Pflaumen (Zwetschgen)		5	4—8	5—10	
Rhabarber		14—17	10—12		(6)
Trauben		2—5	0—3		
Säfte, Milch, Fleisch Div.:					
Apfelmus			5,3		(5)
Brot			0		
Butter			0		
Citronensaft			43 mg[7]		

[1] Nach RADEFF 5—13. — [2] Nach MATHIESEN u. ASCHEHOUG 6—10. — [3] Nach MATHIESEN u. ASCHEHOUG 19. — [4] Nach STIEL 4. — [5] Nach MATHIESEN u. ASCHEHOUG 10. — [6] Nach MEILING 500. — [7] Pro 100 ccm.

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Nahrungsmittel	Werte nach Jung	Werte nach Wieters	Werte nach van Eekelen	Werte nach Stepp	( )
Eier			0		
Fett			0		
Fisch (Aal)			1,7		(1)
Hagebuttensaft, frisch[1]					
Hagebuttenmarmelade[2]					
Joghurt[3]					
Käse			0		
Kuhmilch	0,5—1		2,1	0,5—1	(2)
Schafsmilch[4]					
Orangensaft[5]					
Orangenschale[6]					
Pfeffer, rot[7]					
„ grün[8]					
Rindfleisch			1,8	0-Spur	
Schweinefleisch			1,7	0-Spur	
Tomatensaft[9]					

Überblickt man diese Tabelle, so kommt man mit Vetter und Winter zur folgenden Gruppierung der Träger des Vitamin C in unserer Nahrung:

	Extreme pro 100 g mg	Mittel pro 100 g mg
Früchte	2—400	etwa 19,5
Kernobst . 4 mg Steinobst . 7 mg Beerenobst . 38 mg Südfrüchte . 40 mg		
Gemüse	5—50	etwa 18,5
Kartoffeln	1—32	etwa 12
Milch	0,5—3	etwa 2

Anschließend bringe ich eine Tabelle des Vitamin C-Gehaltes der wichtigsten indischen Nahrungsmittel (nach Spruyt und Donath).

Tabelle 2. Vitamin C-Gehalt von indischen Früchten in mg pro 100 g (100 ccm).

Lombok (Capsicum anuum, L.)	70—250	Salak (Salacca edulis)	± 20
„ rawit (Capsicum frutescens, L.)	30—90	Cucumber (Cucumis sativus, L.)	± 10
Mango (Mangifera indica, L.)	20—90	Tamarinda (Tamarindus indica, L.)	10—20
Papaya (Carica papaya, L.)	40—100	Ramboetan (Nephelium lappaceum, L.)	15—45
Djeroek (Citrus species)	40—60	Blimbing (Averrhoa carambola, L.)	± 10
„ nipis (Citrus aurantifolia)	20—60	Mangistan (Garcinia Mangostana, L.)	± 10
Prickly apple (Annona muricata, L.)	40—60	Bangkowang (Pachyrrhicus bulbosus, L.)	10—20
Alligator pear (Persea americana)	20—40		
Djamboe aer (Eugenia aquaea)	± 30		
Sawoh (Achras Zapota, L.)	10—30		

[1] Nach Laborat. La Roche 15—800 je nach Pflanze. — [2] Nach Meiling 126. — [3] Nach Radeff 0,6—1,1. — [4] Nach Radeff 2,3—4,6. — [5] Nach verschiedenen Autoren zwischen 17 und 90 mg pro 100 ccm. — [6] Nach verschiedenen Autoren zwischen 25—50. — [7] Nach Bessey 230. — [8] Nach Bessey 180. — [9] Nach Bessey 23.

Es folgt dann noch eine Übersicht über den Vitamin C-Gehalt einiger Pflanzen, von denen nur ein Teil als Nahrung verzehrt wird.

Tabelle 3. Vitamin C-Gehalt von einigen Pflanzen (mg Ascorbinsäure in 100 ccm Preßsaft).

Brennessel	24	Paprika ital., halbreife Früchte	173
Gladiolen	750—800	Primeln	166
Gras (Wiesen)	13	Rhabarberstengel	15,5
Irisblätter	230	Birkenblätter	238
Kartoffelkraut	36	Tannennadeln	38,4
Kiefernadeln	20—25	Vogelbeere	47
Löwenmaul	8	Mangold	5,3
Mais	34	Radieschenblätter	44
Paprika ital., grüne Früchte, unreife	183		

Mit einem kurzen Wort muß noch die Tatsache besprochen werden, daß der *Vitamin C-Gehalt der frischen Nahrungsmittel selbst bei den einzelnen Gemüsen und Obstsorten außerordentlich schwankt.* So sind z. B. *bei der Kartoffel Maximalwerte bis 32 mg und Minimalwerte bis 1 mg pro 100 g* gefunden worden, *beim Spinat Werte zwischen 1 und 60 mg, beim Apfel 5—25 mg pro 100 g.*

Man braucht, um sich von der Wichtigkeit dieser Tatsache zu überzeugen, nur die Maximal- und Minimalzahlen zu betrachten. Soweit man bisher sieht, ist der *verschiedene Gehalt nicht nur von der Sorte selbst* abhängig, sondern auch die einzelnen Sorten unter sich sind wieder verschieden.

Des weiteren ist ein *Einfluß des Standortes mit seiner Bodenbeschaffenheit* (Gehalt der Erde an Mineralien [wie Calcium und anderen], ferner den Spurelementen), der *Düngung*, der *Besonnung*, der *Bodenpflege* (Auflockerung der Erde, Unkrautentfernung) von Wichtigkeit. Dann soll des weiteren die *Jahreszeit* (die Zeit der Ernte) von Bedeutung sein. *Am höchsten scheint der Vitamin C-Gehalt unmittelbar nach der Ernte zu sein.* Dies wurde für die Kartoffel, für die Karotten und für die Tomaten einwandfrei festgestellt.

b) Einige Ursachen für Vitamin C-Verluste der Nahrung.

Bei allen Vitaminträgern *sinkt der Gehalt an Vitamin C während der Lagerung mehr oder minder stark ab.* Dies ist natürlich für diejenigen Nahrungsmittel von ganz *großer Bedeutung*, die als *Vitaminträger für unsere Volksernährung ganz im Vordergrund stehen.* In erster Linie denken wir an die *Kartoffel*, die während des Winters in weiten Kreisen der Bevölkerung die wichtigste Vitamin C-Quelle ist. So verzeichnet Scheunert bei einer Lagerung von 7 Wochen einen Verlust von 50%, Wachholder sogar einen solchen von 60%. Die Verluste für Gemüse und Obst sind ebenfalls untersucht; so stellte Ranganathan einen viel rascheren Vitamin C-Rückgang bei Lagerung von Blattgemüsen fest, als bei Obst. Nach Olliver beträgt der Verlust bei Spinatlagerung in 3 Tagen 80%, von Äpfeln in 12 Monaten 50% (letzteres nach Todhunter). *Es wird Aufgabe der Zukunft sein, im einzelnen festzustellen, welche Art der Lagerung und Aufbewahrung die günstigste ist, und besondere Maßnahmen zu treffen, durch die der Handel gezwungen wird, aus diesen Feststellungen die notwendigen Folgerungen zu ziehen.* Nicht minder wichtig (vielleicht sogar noch wichtiger als die Kenntnisse der Vitamin C-Verluste durch Lagerung) ist die Aufklärung weitester Kreise über

die Verluste der Lebensmittel durch die Zubereitung. Während die Nahrungsmittel gekocht werden, geht ein Teil des Vitamin C durch oxydative Zerstörung verloren; ein anderer Teil durch Extrahierung des Vitamins mit dem Kochwasser. Für die einzelnen Gemüse aber ist der Verlust durch Kochen ganz verschieden. Nach Stepp, Jung u. a. beträgt der Verlust für Kohlrabi, Wirsing und Rotkohl z. B. 80%, der Verlust beim Kochen des Rosenkohls ist fast gleich Null; für Tomaten beträgt er dagegen 33% (diese Zahlen geben nur ungefähr die Größe des Verlustes wieder, da der Verlust ja abhängig ist von der Art und der Dauer der Zubereitung). Ein Beispiel für den Unterschied in der Art der Zubereitung findet man in folgendem: *Werden die Kartoffeln in der Schale gekocht oder gedämpft, so geht nur sehr wenig Vitamin V verloren,* dagegen kommt es zu erheblichen Verlusten (25—50%), wenn die Kartoffeln in geschältem Zustand in großen Stücken gekocht oder gebraten werden. Eine andere Ursache für Vitaminverluste (und damit für eine Wertminderung der Nahrung) ist das Weggießen des Kochwassers.

Welche Rückwirkung auf den Vitamingehalt unseres Körpers die Ernährung mit solch „mißhandelten" Nahrungsmitteln hat, zeigt sehr eindrucksvoll die folgende Beobachtung:

Zwei Heime mit jungen Leuten bezogen die Gemüse von der gleichen Quelle, die Köchin des ersten Heimes dämpfte die Gemüse und verwendete das Kochwasser. Im zweiten Heim dagegen wurde in großen Kesseln stundenlang gekocht und das Kochwasser nur spärlich verwendet. Der Vitamin C-Gehalt betrug im Blut bei 31 Insassen des ersten Heimes im Durchschnitt 8,5 mg gegen 5 mg pro Mille bei der gleichen Zahl von Insassen des zweiten Heimes (Pies und Schroeder in der Steppschen Klinik).

Dann wären die Verluste der Nahrungsmittel durch Kochen unter Druck bei der *Konservenherstellung* zu erwähnen. Sie sind in hohem Maße von den angewandten Methoden abhängig. Man tut darum gut, beim Einkauf von Konserven mißtrauisch zu sein, wenn man nicht hinsichtlich einer schonenden Behandlung bei der Herstellung absolute Sicherheit hat.

Wegen der besonderen Stellung der *Milch* für die Ernährung muß noch ganz kurz an den Verlust dieses wichtigen Nahrungsmittels durch das Kochen gedacht werden. Dies ist insbesondere für die künstliche Ernährung des Säuglings von Bedeutung, da der Vitamin C-Gehalt der Kuhmilch hinter dem der Frauenmilch weit zurücksteht. Die Verluste sind in der Regel auf Oxydationsvorgänge zu beziehen. Eine große Rolle spielt hierbei die katalytische Wirkung von Schwermetallen (z. B. Kochen im Kupferkessel!).

Ein weiterer Verlust entsteht durch das *Pasteurisieren,* hierbei gehen 20% des Vitamin C-Gehaltes verloren. Besonders schädlich ist es deshalb, die pasteurisierte Milch im Haushalt noch einmal zu kochen.

Ganz allgemein muß noch betont werden, daß unter Umständen das *Warmhalten* oder das *Aufwärmen* der bereits gekochten Speisen (auf der Herdplatte) noch verhängnisvoller ist als das Kochen bei der Zubereitung selbst. *Die verhängnisvolle Rolle der Kochkiste* ist in den letzten 2 Jahrzehnten zur Genüge bekannt geworden, besonders aus der Zeit des Krieges. Sie wird hoffentlich innerhalb kürzester Zeit ganz aus der Küche verschwinden. In diesem Zusammenhang muß noch einmal *mit allem Nachdruck betont werden, daß die Speisen möglichst kochfrisch genossen werden sollen.*

Bisher wurde hauptsächlich von dem Verlust der Nahrungsmittel an Vitamin C durch Zubereitung, Lagerung und anderem gesprochen und darauf hingewiesen, den Verlust an Vitamin C durch verschiedene Maßnahmen so gering wie möglich zu machen.

Wie steht es aber mit dem Ausgangsmaterial? Wie wir sahen, ist der Gehalt an Vitamin C der einzelnen Sorten unter sich sehr verschieden. Enthält nun diese oder jene Sorte schon an sich wenig Vitamin C, so wird der Gehalt des betreffenden Nahrungsmittels, bis es zu Tisch kommt, noch um einiges gesunken sein. Abgesehen hiervon ist es also wichtig, möglichst *hochwertige Sorten zum Anbau zu verwenden*, um ein möglichst Vitamin C-reiches Ausgangsmaterial zu bekommen.

2. Vorkommen im menschlichen und tierischen Organismus.

Die Untersuchungen über die Verteilung des Vitamin C im *menschlichen und tierischen Organismus* haben ganz unerwartete Ergebnisse geliefert. An *erster Stelle* stehen einige *innersekretorische Drüsen*, wie die Nebenniere (insbesondere die Rinde), die Hypophyse, das interstitielle Gewebe des Hodens und der Gelbkörper des Eierstockes (im Zustand der Schwangerschaft findet man im 3. Monat die höchsten Werte). In der folgenden Tabelle ist eine Übersicht über den Vitamin C-Gehalt der verschiedenen Organe gegeben: beim

Tabelle 4 (mg pro 100 g Substanz).

	Kalb	Meerschweinchen normal ernährt	Meerschweinchen ohne Vitamin C ernährt	Mensch nach Jaworsky, Almaden, King	Mensch nach Giroud
Nebenniere	133	120,4	6,3	36,3	19,7
Nebenniere, Rinde	149				
„ Mark	94				
Hypophyse	126	138,5	39	16,8[1]	34,9
Vorderlappen	170				
Mittellappen	200				
Hinterlappen	55				
Testes	30	15,9	6,4		
Corpus luteum	113,9			20[2]	
Epiphyse	22,7			10,8[3]	
Gehirn	16,6	15,7	3,8	22,8	7
Linse	26,4			31	
Kammerwasser	17,3			12	
Leber	29	28,6	3,3	11,2	7,7
Pankreas	9,3	21,9	5	14,6	3,7
Lunge	18,2			5,5	1,7
Milz	27,5	40,9	2,5	11,5	15
Lymphdrüsen	51	50,4	5,1		
Mandeln	34			22,5[4]	
Magensaft				0,4—1,04[5]	
Thymus	65			9,8	
Schilddrüse				16—23	
Herz	3,8	8,4	2,9	3,3	2,6
Niere	10,8	11	3	7,7	3,6
Liquor				8—14[6]	

[1] Nach Plaut u. Bülow. — [2] Nach Policard u. Ferrand. — [3] Nach Plaut u. Bülow. — [4] Nach Zimmet u. Dubois-Ferrière. — [5] Tillmans' Methode. Nach Peters u. Martin. — [6] mg/Liter nach Tillmans.

Kalb, beim Meerschweinchen und beim Menschen in Milligramm pro 100 g (nach A. Giroud [1]).

Als Speicherungsorgan für das Vitamin C gilt der *Dünndarm*. Auch im *Zentralnervensystem, in Pankreas, Milz, Niere, Lunge, Herz* und *Thymus* wurde überall Vitamin C in mäßiger Menge gefunden.

Von ganz besonderem Interesse sind die Feststellungen von Friedr. Diehl und Hermine Neumann (aus der Steppschen Klinik), daß die einzelnen Teile des Gehirns sich in bezug auf ihren Vitamin C-Gehalt sehr verschieden verhalten. *Die übergeordneten vegetativen Zentren*, nämlich die *Tubero-Infundibulargegend* und die *Medulla oblongata*, enthalten weit mehr Vitamin C als die anderen Gehirnteile. Das ist sicherlich ein Hinweis auf die besonders engen Beziehungen des Vitamin C zu den vegetativen Vorgängen.

Daß die *Linse* reichlich Vitamin C enthält, wurde bereits im vorigen Kapitel erwähnt; es ist des weiteren reichlich im *Kammerwasser* und im *Glaskörper* gefunden worden.

Besonders eingehend ist in neuerer Zeit der *Gehalt des Blutes* an Vitamin C untersucht. Man rechnet mit einem mittleren Gehalt von 8—12 mg pro Mille.

Ascorbinsäuregehalt der Milch. Die quantitative Bestimmung des Vitamin C in der Milch mußte selbstverständlich dem größten Interesse begegnen, denn das junge heranwachsende Tier und ebenso der Säugling sind während der ersten Lebenszeit ja ganz auf die Milch als alleinige Nahrung angewiesen. Möglichst umfangreiche Feststellungen zu dieser Frage ließen nach jeder Richtung wichtige Aufschlüsse erwarten.

Neuweiler und Schlemmer [2] fanden in der *Kuhmilch* zwischen 0,07 und 2,2 mg-% [3]. Da die Frauenmilch ungefähr 5 mal soviel Vitamin C enthält als die Kuhmilch, hat man an eine Synthese des Vitamin C im Organismus des Kalbes gedacht. Der Bedarf des Säuglings an Vitamin C, der in den ersten Monaten größer ist als in den späteren und im Durchschnitt 25—35 mg beträgt, ist also mit Kuhmilch (deren Gehalt rund 10—20 mg pro Liter betragen würde) kaum zu decken.

In der Frauenmilch rechnet man mit einem Mittel von etwa 4—6 mg-% zu Beginn, von 3,5 mg-% nach sechsmonatlicher Stilldauer. *Wenn 1 Liter Frauenmilch mit etwa 40—60 mg aufgenommen wird, so würde dieser Betrag etwa dem Optimum entsprechen.*

Nach A. Giroud findet sich der höchste Gehalt mit 90 mg bei der Eselstute, der kleinste mit 3 mg pro Liter bei dem Schaf.

Der Bedarf des Menschen an Vitamin C und seine Deckung.

Es ist schwierig, kurzweg von Bedarf zu sprechen, weil der Bedarf abhängig ist von verschiedenen Faktoren, z. B. von der vorausgegangenen Ernährung, dem Alter und anderem. Des weiteren ist zu berücksichtigen, daß ein Synergismus und Antagonismus der Vitamine selbst und zwischen den Vitaminen und Hauptnährstoffen besteht. Am deutlichsten ist ein solcher Zusammenhang

[1] Giroud, A.: Repartition de la Vitamin C dans l'organisme. Ergebnisse der Vitamin- und Hormonforschung. Herausgeg. von L. Ruzicka und W. Stepp.

[2] Neuweiler u. Schlemmer: Biochem. Z. **254**, 197 (1932).

[3] Die Spanne zwischen den niedrigsten und höchsten Werten ist erstaunlich groß; als Durchschnitt wird ein Gehalt von 1—2 mg-% angenommen.

bei dem Vitamin B_1 ersichtlich, bei welchem der Bedarf vom Kohlehydratumsatz abhängt. Wenn solche Zusammenhänge beim Vitamin C noch nicht ganz klar zutage treten, so darf doch angenommen werden, daß weitere Forschungen hier Einblicke ermöglichen, die uns jetzt verwehrt sind. Bei den verschiedensten Krankheitszuständen, auch bei geringen, bei Krankheiten des Magen-Darms mit der Möglichkeit einer Vitamin C-Zerstörung und der Möglichkeit von Resorptionsstörungen, ist der Bedarf an Vitamin C heraufgesetzt; ebenfalls bei besonderen Zuständen im Leben der Frau (Gravidität, Lactation); ferner bei besonderen Arbeitsleistungen (20 km Gepäckmarsch, von Schroeder beschrieben!).

Trotz aller dieser Schwierigkeiten können ungefähre Zahlen über den Bedarf angegeben werden. Bemerkenswert ist die Feststellung, daß der tägliche Bedarf an Vitamin C viel höher liegt als der der anderen Vitamine.

1. Unter normalen Verhältnissen.

a) Der Bedarf des Säuglings beträgt nach Neuweiler[1] 25—35 mg pro Tag. Wachholder[2] rechnet 5 mg als Schutzdosis gegen Skorbut und 10—16 mg gegen C-Hypovitaminose als Minimaldosis.

Der Säugling nimmt die Mengen, deren er bedarf, auf: Bei Ernährung mit Frauenmilch von erst kurz stillenden Müttern in 575—805 ccm, bei Ernährung mit Frauenmilch von länger stillenden Müttern in 1000—1400 ccm; bei Ernährung mit Kuhmilch müßte er 2000—2800 ccm Vollmilch erhalten, eine Menge, die praktisch niemals in Frage kommt.

Es besteht daher für den mit *Kuhmilch ernährten Säugling* in hohem Maße die Gefahr der Barlowschen Krankheit. Nun ist freilich der Gehalt an Vitamin C großen Schwankungen unterworfen. Die Milch von Kühen, die sich auf der Weide befinden, ist viel gehaltreicher, als die der im Stall gefütterten. Daß dann noch Verluste beim Kochen eintreten, wurde bereits erwähnt. Es sei darauf aber nochmals ausdrücklich verwiesen.

Bei *Brustkindern* treten übrigens auch zuweilen Mangelerscheinungen auf, wenn die Milch der Mutter arm an Vitamin C ist infolge ungenügender Aufnahme von Gemüse und Obst.

Neuerdings hat man beim *künstlich ernährten Säugling* den Forderungen nach genügender Zufuhr von Vitamin C durch Schaffung der sogenannten *Alete-Milch* (Malyoth[3]) Rechnung getragen. Diese ist eine gesäuerte Vollmilch in Pulverform, enthält Vitamin C in Form von natürlichem Citronensaft; infolge seiner sauren Reaktion und seines Gehaltes an Pektinen kommt es zu einer für den Verdauungsvorgang besonders günstigen, feinflockigen Verteilung der Eiweißkörper der Milch. Als Kohlehydrate sind außer Milchzucker ein Gemisch von Dextrin-Maltose vorhanden. Ihr Calorienwert beträgt 960 pro Liter. Man verabreicht zu jeder Mahlzeit eine bestimmte Menge des Pulvers, in der dazu gehörenden Menge abgekochten Wassers gelöst; wird die Milch jedesmal frisch zubereitet und kochfrisch genossen, so geht nur sehr wenig Vitamin C verloren. *Ihr Gehalt ist ungefähr der der Frauenmilch.*

Des weiteren hat sich die frühzeitige Darreichung (vom 4. Monat an) von Gemüsen (insbesondere von Spinat und Mohrrüben) sowie von Citronen- und

[1] Neuweiler: Z. Vitaminforsch. **6**, 75 (1937). [2] Wachholder: Klin. Wschr. **1936 I**, 593.
[3] Malyoth: Med. Klin. **1938**, Nr 47.

Apfelsinensaft ganz vorzüglich bewährt. In Zusammenhang damit ist die Barlowsche Krankheit (= der kindliche Skorbut) sehr viel seltener geworden.

b) Für das heranwachsende Kind hat man die zur Herbeiführung einer *maximalen* Sättigung notwendige Ascorbinsäuredosis festzustellen versucht. Sie beträgt nach Everson und Daniels[1] 113—143 mg (7,5 mg pro Kilogramm Körpergewicht). Die *mittlere optimale Dosis* wird bei 30 mg angenommen werden können.

c) Für den gesunden heranwachsenden Menschen ist man auf ganz verschiedenen Wegen zu der Durchschnittszahl von 50 mg Ascorbinsäure pro Tag gekommen. Doch entspricht diese Zahl sicherlich nicht dem Optimum. Die sehr gründlichen Arbeiten von van Eekelen und Niederberger u. a. haben immer wieder zu den gleichen Mittelwerten geführt. Folgende Tabelle enthält die Mengen rohen Gemüses bzw. Obstes, in denen der Tagesbedarf von 50 mg enthalten ist[2].

Tabelle 5.

Im folgenden sind die Mengen *rohen Gemüses bzw. Obstes* angeführt, die den Tagesbedarf an Vitamin C — ungefähr 50 mg — gerade zu decken imstande sind.

10— 20 g	Hagebutten	150 g	Spinat
25— 30 g	reifer süßer Paprika	160— 400 g	Stachelbeeren
150—200 g	Apfelsinen oder Citronen, entsprechend 80 ccm Apfelsinen- oder Citronensaft	200— 300 g	Wirsing
		200—2000 g	Tomaten
		250 g	Himbeeren
60—100 g	Rosenkohl	300— 350 g	Rhabarberstengel
100—120 g	frische grüne Erbsen	300—1000 g	Kartoffeln
100—120 g	Erdbeeren	500 g	Kirschen oder Pfirsiche
100—150 g	Grünkohl	1000 g	Äpfel oder Zwetschgen
120—160 g	Rotkohl	100—1000—2000 g	frische grüne Gurken
150—160 g	Spargel	2500 g	Birnen
150—200 g	Kohlrabi	1000—3000 g	Weintrauben
160—200 g	rote Johannisbeeren	1000—3000 g	Karotten

d) Der Bedarf im höheren Alter. Die Angabe, daß im *höheren Alter* der Bedarf an Vitamin C gesteigert ist, erscheint zunächst auffallend. Bekanntlich sinkt ja mit dem fortschreitenden Lebensalter der Nahrungsbedarf, entsprechend dem geringer werdenden Umsatz, langsam ab; auf der anderen Seite ist es uns vom hohen Alter ganz geläufig, daß mit der fortschreitenden Atrophie der Organe nicht nur die Nahrungsaufnahme, sondern sicherlich auch die Apposition der einzelnen Nährstoffe schwieriger wird. Für die Resorption der Glucose im Darm ist jedenfalls nach H. Schroeder das Vitamin C unentbehrlich. So ist es also durchaus denkbar, daß zur Aufrechterhaltung der regulären Aufnahme der Nährstoffe im hohen Alter mehr Vitamine aufgenommen werden müssen, damit sich der Ernährungsvorgang in der richtigen Weise vollzieht. Wenn wir bedenken, daß die Vitamine zum großen Teil Katalysatoren des Stoffwechsels sind, so würde man sich gut vorstellen können, daß zur Verhinderung einer vorschnellen Atrophie der Gewebe eine verstärkte Zufuhr dieser Stoffe notwendig ist. Vielleicht ist es so, *daß vom alternden Organismus ein größeres Quantum von allen Vitaminen benötigt wird.* Wenn unter ihnen das Vitamin C eine Sonderstellung einnimmt, so könnte diese Tatsache vielleicht dadurch erklärt werden, daß das Vitamin C, wie wir gehört haben, durch sein besonders hohes *Redox-Potential*

[1] Everson and Daniels: J. Nutrit. (Amer.) **12**, 15 (1936). [2] Mercks Jber. **1936**.

ausgezeichnet ist; und zwar ist dieses stark negativ. Aufgabe der zukünftigen Forschung würde es sein, die besondere Bedeutung dieses negativen Potentials für den Zellaufbau und -abbau im einzelnen klarzulegen. Wenn man die Frage des erhöhten Vitamin C-Bedarfs im Stoffwechselversuch weiter klären will, so wird man beachten müssen, daß möglicherweise ältere Menschen im Durchschnitt (im Vergleich mit jüngeren Menschen) unter sonst gleichen Verhältnissen weniger mit Vitamin C abgesättigt sind als junge; man denke nur an die im Alter häufig nicht optimal funktionierende Salzsäuresekretion des Magens, an die ungenügende Kautätigkeit, an die Abneigung alter Menschen gegen reichliche Gemüse- und Obstzufuhr u. d. m. Alle diese Dinge müssen berücksichtigt werden, insbesondere auch die Tatsache, daß bei vielen alten Leuten die wirtschaftliche Lage zu einer einseitigen Vitamin C-armen Ernährung führt.

Der ganze Fragenkomplex bedarf sicherlich noch weiterer Bearbeitung. Von einigen Autoren wird der *Bedarf bei alten Menschen um 50% höher angegeben als in mittleren Jahren, das heißt 75 mg gegenüber 50 mg Ascorbinsäure pro Tag.* Über meine eigenen Untersuchungen zu dieser Frage soll in dem Abschnitt — Klinische Untersuchungen — Näheres mitgeteilt werden.

2. Unter besonderen Verhältnissen.

a) Wachholder konnte feststellen, daß durch **schwere körperliche Arbeit** ein Mehrverbrauch von 25—30 mg pro Tag entsteht. In dem 20-km-Gepäckmarsch, beschrieben von H. Schroeder, sank der Vitamin C-Spiegel im Blut um etwa 33% ab. Ob *während der Olympiade* Blutuntersuchungen gemacht worden sind, ist mir nicht bekannt; man konnte aber beobachten, daß die *Teilnehmer während des Trainings instinktiv als Hauptnahrung Obst zu sich nahmen; also Vitamin C-reiche Nahrung, und zwar wurden bis 300 mg am Tage aufgenommen!*

b) In der **Gravidität** besteht ebenfalls ein erhöhter Vitaminverbrauch (unter anderem mit der Hilfe der Ausscheidungsmethode von Neuweiler nachgewiesen). Der Bedarf ist nicht nur durch den heranwachsenden Fetus gesteigert, sondern auch durch die Umstellungen, die im Uterus und in der Mamma stattfinden.

Nach Guggisberg ist der Vitamin C-Gehalt des Blutes bei der Gravidität meist erniedrigt (etwa 5 mg pro Mille!), nicht selten begegnet man den *Erscheinungen eines latenten Skorbuts.* Der Fetus des Meerschweinchens ist vielleicht imstande, Ascorbinsäure zu synthetisieren und die Mutter vor Skorbut zu schützen (im Gegensatz zum menschlichen Fetus, der keine Ascorbinsäure synthetisieren soll).

c) Lactation. Bei der Wöchnerin und bei der stillenden Mutter ist der Bedarf an Vitamin C wie auch an anderen Vitaminen gesteigert; hauptsächlich durch die Ausscheidung mit der Milch, nebenbei auch durch die Veränderungen im Stoffwechsel des Puerperalzustandes. Nach Widenbauer ist der *Vitamin C-Verbrauch 2mal so groß als sonst. Wöchnerinnen sollen deshalb* (wie Baumann fordert) *eine besondere Nahrung bekommen, die gewöhnliche Spitalkost ist unzureichend.*

3. Unter pathologischen Verhältnissen

ist der Verbrauch ebenfalls erhöht; bei *akuten und chronischen Infektionskrankheiten, bei Magendarmstörungen* und anderen wurde dies festgestellt. Näheres im folgenden Kapitel über den Stoffwechsel.

Stoffwechsel.

Das Vitamin C ist dasjenige Vitamin, bei welchem der Durchgang durch den Körper zuerst verfolgt werden konnte. Wie schon an anderer Stelle ausgeführt wurde, liegt der Bedarf an Vitamin C in einer ganz anderen Größenordnung als der der übrigen Vitamine. Während wir es bei den Vitamin A, B, D mit Mengen um etwa 1 mg zu tun haben, liegt die Zahl für das Vitamin C etwa bei einem 50mal so hohen Wert.

Die starke Reduktionskraft der Ascorbinsäure und die Möglichkeit, auf dieser Eigenschaft ein quantitatives Bestimmungsverfahren aufzubauen, führte dazu, daß man in wenigen Jahren einen sehr genauen Einblick in die Verteilung des Stoffes im Organismus hatte, über seine Aufnahme und Ausscheidung unter normalen und pathologischen Verhältnissen.

Wie im Kapitel „Vorkommen in der Natur" gezeigt wurde, ist der Gehalt der einzelnen Organe an Ascorbinsäure sehr verschieden. In der folgenden Aufstellung seien die wichtigsten Vitamin C-haltigen Organe genannt; an ihrer Spitze die gehaltreichsten: *Nebenniere — Linse des Auges — Gelbkörper — Gehirn — Hypophyse — Pankreas — Kammerwasser.* Die Angaben über den Dünndarm schwanken, in jedem Falle muß er als Speicherungsorgan anerkannt werden. Die durch VAN EEKELEN gegebene Möglichkeit einer genauen quantitativen Bestimmung der Ascorbinsäure im Blut erlaubt heute wichtige Einblicke in den Vitamin C-Bestand des Organismus; wir werden darauf noch zurückkommen.

Eine ganz außerordentlich große Zahl von Untersuchungen liegt vor *über die Vitamin C-Ausscheidung im Harn.* Es kann an dieser Stelle nicht im einzelnen darauf eingegangen werden. Angesichts der Tatsache, daß im Harn neben der Ascorbinsäure eine ganze Zahl von anderen Substanzen mit der Fähigkeit der Reduktion vorkommt, darf der jeweils gefundene Reduktionswert niemals schlechthin auf Ascorbinsäure bezogen werden. Die bei gewöhnlicher Ernährung erhaltene Zahl gibt also nicht ohne weiteres Aufschluß über die Ascorbinsäureausscheidung. Anders liegen die Dinge bei sehr reichlicher Aufnahme von Vitamin C; die in solchen Fällen gefundenen reduzierenden Substanzen dürfen zum größten Teil als Ascorbinsäure angesehen werden. Im Forschungslaboratorium der *Firma Merck* konnte die Ascorbinsäure in krystallinischer Form tatsächlich aus dem Harn isoliert und identifiziert werden.

Sehr aufschlußreich sind die *Ergebnisse von Untersuchungen an Gesunden und Kranken,* bei denen *die Ausscheidungsverhältnisse im Harn nach Zufuhr größerer Mengen* geprüft wurden. Zunächst ergab sich die wichtige Feststellung, daß bei Zufuhr von etwa 300—500 mg per os (nach vorausgegangener gewöhnlicher Ernährung) die tägliche Kontrolle etwa am 4. Tag einen plötzlich starken Anstieg erkennen läßt: Etwa 80—90% der eingeführten Menge kommen zur Ausscheidung. Diese Befunde wurden von den verschiedenen Autoren in gleicher Form immer wieder neu erhoben. Die zwanglose Deutung dieser Befunde führt zu der Annahme, daß die Ascorbinsäure, sobald sie im Überschuß dem Organismus angeboten wird, zur Ausscheidung gelangt. Die *Möglichkeit einer Speicherung im größeren Umfang besteht nicht.* Die Tatsache, daß bei vorher ungenügender Versorgung des Körpers mit Vitamin C während längerer Zeit eine Retention erfolgt, sobald man größere Mengen auf einmal zuführt, spricht ganz in diesem Sinne. Der Körper füllt dann die geleerten Speicher wieder auf. Es ist klar, daß

man durch die Beobachtung der Ausscheidung bei Zufuhr großer Mengen einen Einblick in den Bestand des Körpers an Vitamin C erhalten kann. Zu dem hier gedeuteten Problem liegt eine gewaltige Zahl von Beobachtungen vor. Man hat in den letzten Jahren die Frage des Vitamin C-Bestandes des Organismus methodisch untersucht und den besten Weg zu einer raschen Orientierung gesucht. Hat man nicht Zeit, sich in mehrtägigen Versuchen bei regelmäßiger Zufuhr größerer Mengen von Ascorbinsäure (etwa 300—500 mg pro Tag) an Hand der Ausscheidung über das Vorliegen eines „*Defizits*" — wie man sich neuerdings gerne ausdrückt — zu unterrichten, so ist folgendes Vorgehen zu empfehlen:

Man überschwemmt den Körper mit einer erheblichen Menge von Vitamin C (500—2000 mg), die innerhalb weniger Stunden gereicht wird, und prüft die Ausscheidung im Harn nach 3—5 Stunden. Liegt die Reduktion bei dem Doppelten des Ausgangswertes, wobei ein Wert von 5 mg-% erreicht werden muß, so kann von einem Defizit nicht gesprochen werden; man muß im Gegenteil annehmen, daß hier die Vitamin C-Speicher gefüllt waren und die Zufuhr einen starken Überschuß über das Notwendige bedeutet. Die naheliegende Frage, ob ein Defizit nicht ebenso wie durch ungenügende Zufuhr auch durch erhöhten Verbrauch entstehen kann, wird noch an anderer Stelle besprochen werden. An dieser Stelle soll nur daraufhin gewiesen werden, daß mit fortschreitendem Lebensalter der Vitamin C-Verbrauch anzusteigen scheint. Eines ist jedenfalls sicher, daß nach den schönen Untersuchungen von Jaworsky, Almaden und King[1] der Gehalt der Organe an Vitamin C im höheren Alter sinkt. Als Beispiel sei genannt das Verhalten der Nebenniere hinsichtlich ihres Gehaltes an Vitamin C in den verschiedenen Altersstufen:

Fetus von 4 Monaten	182 mg-%
Kind bis zu 10 Jahren	50—60 mg-%
Erwachsene bis 45 Jahre	40 mg-%
Mensch im hohen Alter: Absinken auf	23 mg-%.

Marinescou u. a.[2] fanden die gleiche Abnahme des Vitamin C im Alter im *Liquor* (Herabsinken von 25 mg pro Mille auf 3 mg pro Mille).

In die gleiche Richtung weisen die Untersuchungen über den Gehalt des *Corpus luteum* durch Biskind und Glick[3]: Der Gehalt im jugendlichen Alter beträgt 7,5 mg, der des reifen Corpus luteum 140 mg. Später sinkt der Gehalt ab auf 80 mg bis zum Anfang der Involution und geht dann noch weiter auf 35 mg zurück; das Corpus luteum ist dann völlig atrophisch geworden.

Einen wichtigen Einblick in die Bedeutung des Vitamin C für den Stoffwechsel hat uns die Prüfung während der *Gravidität* und *Lactation* ergeben (Neuweiler, Gaehtgens u. a.). Neuweiler konnte mit Hilfe der Ausscheidungsmethode einen erhöhten Verbrauch nachweisen. Er belastete drei Gruppen von Frauen: Nichtschwangere, Schwangere und Stillende morgens mit 200 mg Ascorbinsäure intravenös. Der Urin der nächsten 3 Stunden wurde auf seinen Gehalt an Vitamin C untersucht. Es fand sich bei den beiden letzten Gruppen eine bedeutend kleinere Ausscheidung, als bei den nichtschwangeren Frauen. Nach Widenbauer *steigt der Vitamin C-Bedarf der stillenden Frau auf das 2fache der Norm an.*

[1] Jaworsky, Almaden and King: J. of biol. Chem. **106**, 525 (1934).
[2] Marinescou: Bull. Sect. sci. Acad. roum. **17** (1936).
[3] Biskind and Glick: J. of biol. Chem. **113**, 27 (1936).

Im Zusammenhang hiermit bringen wir noch einiges über den Vitamin C-Gehalt einzelner für die Gravidität wichtiger Organe. Biskind und Glick[1] untersuchten den Vitamin C-Gehalt des *Corpus luteum* während der Schwangerschaft. Sie fanden einen Gehalt von 200 mg in den ersten 7 Monaten, 110 mg im 8. Monat, während der Gehalt des reifen Corpus luteum (außerhalb der Schwangerschaft) 140 mg beträgt. Giroud fand ähnliche Werte bei der schwangeren Kuh: 143 mg bis zum 6. Monat, im 9. Monat eine Abnahme bis 120 mg.

Der Gehalt der *Placenta* beträgt nach Neuweiler[2] 4,5—37,5 mg-% Ascorbinsäure. *Dieses Organ besitzt eine bedeutende Stapelfähigkeit für Vitamin C während der ganzen Schwangerschaft.*

Es besteht weiter noch ein *Unterschied in den Vitamin C-Werten der Organe der beiden Geschlechter.* Nach Giroud enthält die

Nebenniere	des weiblichen	Meerschweinchens	141 mg	gegenüber	119 mg	beim	männlichen
Leber	„	„	„	34 mg	„	32 mg	„	„
Niere	„	„	„	13 mg	„	12 mg	„	„
Nebenniere	„	„	Pferdes	261 mg	„	198 mg	„	„
Leber	„	„	„	21 mg	„	20 mg	„	„
Niere	„	„	„	11 mg	„	10 mg	„	„

Wie im vorigen Kapitel schon erwähnt, sind *pathologische Verhältnisse* auf den Vitamin C-Stoffwechsel von Einfluß.

Bei verschiedenen *akuten und chronischen Infektionskrankheiten* verarmt der Körper an Vitamin C. Dies ist unter anderem bekannt bei *Pneumonie, Diphtherie, Typhus, Polyarthritis, Grippe, Rheumatismus, Tuberkulose* und *Lues.* Gander beschreibt einen Fall von Grippe bei einem 34jährigen Mann, bei dem der Bedarf an Vitamin C um etwa 60% stieg.

Bei pathologischen Veränderungen im *Magendarmkanal* kann infolge einer *Resorptionsstörung* ein Defizit entstehen; so wird bei der chronischen Gastroenteritis infolge der beschleunigten Darmpassage weniger Vitamin resorbiert (Stepp). Andererseits können *Bakterien* (Colibakterien, Paratyphus B, Streptokokken und Staphylokokken) zu Vitaminmangel führen, indem sie das *Vitamin C zerstören* (Stepp, Schroeder). Schließlich fand sich ein erhöhter Vitaminverbrauch bei *Diabetes* und beim *Carcinom* (Schroeder).

Ebenso hat man bei verschiedenen *Augenkrankheiten eine Abnahme des Vitamin C* festgestellt, so im Kammerwasser der Katarakt, des Glaukoms, der Retinitis pigmentosa, der chronischen Uveitis und der Hydrophthalmie.

Weiter fand man einen herabgesetzten Vitamin C-Wert des Liquors bei *progressiver Muskelatrophie* und bei *multipler Sklerose.*

Schaltet man das *Vitamin C* bei Tieren, die die Ascorbinsäure *nicht* synthetisieren, *aus der Nahrung aus*, so läßt sich feststellen, daß die Vitamin C-Werte der einzelnen Organe nach einiger Zeit bis zu ungefähr der gleichen Stufe herabsinken. Eine Ausnahme macht die Hypophyse; diese behält nach Giroud ihren hohen Vitamin C-Gehalt länger als alle anderen Organe. Bei Tieren dagegen, die die Ascorbinsäure selbst zu synthetisieren vermögen, unterscheiden sich die Vitamin C-Werte der Organe nach Vitamin C-freier Fütterung nur wenig von denjenigen der Tiere, die normal ernährt wurden. Eine Erklärung für diese

[1] Biskind and Glick: J. of biol. Chem. **113**, 27 (1936).
[2] Neuweiler: Klin. Wschr. **1935 I**, 1040—1041.

Tatsache liefern die bedeutungsvollen histiochemischen Untersuchungen Tonuttis[1]. Dieser Forscher konnte zeigen, daß *bestimmte Synthesen in der Zelle, vor allem auch die Bildung der Hormone, nur dann ungestört erfolgen, wenn ein gewisser Gehalt an Vitamin C gewährleistet ist.* Gerade der hohe Gehalt der innersekretorischen Drüsen an Vitamin C ist Ausdruck der besonderen Leistung, die die hormonproduzierenden Zellen zu erfüllen haben.

Über einige wichtige Beziehungen des Vitamin C zu den innersekretorischen Drüsen und zu den Hormonen.

Auf enge Beziehungen zwischen den Vitaminen und Hormonen wurde man schon sehr frühzeitig aufmerksam. Der Versuch einer umfassenden Darstellung dieser Beziehungen wurde zuerst im Jahre 1933 von Stepp und Kühnau unternommen. An Hand von zahlreichen Beispielen konnten sie zeigen, daß genetische, synergetische und antagonistische Beziehungen bestehen. An dieser Stelle soll nur über einiges, soweit es für das Vitamin C von Interesse ist, berichtet werden. Die Feststellung Szent-Györgyis (1928), daß die Nebennieren reich an Ascorbinsäure sind, hat zuerst Anlaß gegeben, nach *Beziehungen zwischen Vitamin C und Adrenalin* zu suchen. Von Kreitmair[2] wurde zuerst am Blutdruck eine Aktivierung des Adrenalins durch das Vitamin C erkannt.

In neuester Zeit hat dann Reiser[3] in Versuchen an der Rückenmarkskatze sehr eindrucksvoll die Verstärkung der Adrenalinwirkung durch die Ascorbinsäure zeigen können. Schon nach der Beobachtung von H. Schroeder, daß Ascorbinsäure die Oxydation des Adrenalins an der Luft zu verhindern vermag (mit Ascorbinsäure versetzte Adrenalinlösung wird bei Stehen an der Luft nicht rot, sondern bleibt farblos) konnte man annehmen, daß die Ascorbinsäure gegenüber dem Adrenalin die Rolle eines Stabilisators spielt. Recht bezeichnend ist in diesem Zusammenhang übrigens die Beobachtung Hans von Eulers, daß durch Adrenalininjektion die Nebennieren ihr Vitamin C verlieren.

Noch zahlreiche klinische Beobachtungen über Zusammenhänge zwischen der *Bildung von melanoidem Pigment und dem Ascorbinsäurestoffwechsel* weisen auf manche noch nicht genügend geklärte Beziehungen hin. Das Vitamin C scheint der Bildung der melanoiden Pigmente entgegenzuwirken; andererseits scheint kein Zweifel darüber zu bestehen, daß das *Nebennierenrindenhormon bei der Addisonschen Krankheit in Verbindung mit Ascorbinsäure stärker wirkt.*

Über eine direkte Beziehung des Vitamin C zum *Thyroxin* kann zur Zeit etwas Verbindliches nicht gesagt werden, da widersprechende Angaben vorliegen. Man könnte sich indes die Vorstellung bilden, daß auf dem Wege über den Antagonismus zwischen den Vitaminen A und C doch eine, wenn auch vorläufig nicht ganz klar erkennbare Beziehung, vorliegt. Nach Untersuchungen von H. Berg[4] sinkt der *Adenylpyrophosphorsäuregehalt* des Herzmuskels — notwendig für die Kontraktion des Herzens — um 25—50%, wenn man das Tier mit Thyroxin vergiftet. Durch Vitamin C-Gaben bleibt der Gehalt der Adenylpyrophosphorsäure ungefähr gleich.

[1] Tonutti: Z. klin. Med. **132**, 443 (1937).
[2] Kreitmair: Arch. f. exper. Path. **176** (1934).
[3] Reiser: Arch. f. exper. Path. **190**, 384 (1938).
[4] Berg, H.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. **185**, 359 (1937).

Die hier geschilderten Beobachtungen mögen genügen, um zu zeigen, wie eng die Verbindungen sind, die zwischen Vitaminen und Hormonen im Stoffwechsel bestehen.

Daß die *Ascorbinsäure auch bei der Blutbildung* eine Rolle spielt, scheint sicher zu sein (KREITMAIR); insbesondere wurde von SEYDERHELM und GREBE eine besondere Beeinflussung der *Reticulocytenbildung* festgestellt. Untersuchungen über die *Beeinflussung des Gasstoffwechsels* sowie des *Eiweiß-, Fett- und Mineralstoffwechsels* durch die Ascorbinsäure haben grobe Ausschläge zwar nicht ergeben, wohl aber scheinen Beziehungen zum Kohlehydratstoffwechsel vorhanden zu sein. Nachdem von STEPP, SCHROEDER und ALTENBURGER eine Senkung des Blutzuckers nach intravenösen Ascorbinsäuregaben festgestellt werden konnte, hat ALTENBURGER gezeigt, daß die *Ascorbinsäure* in den *Glykogenabbau* in der Leber eingreift, und zwar im Sinne einer Hemmung des Thyroxineinflusses. Von klinischem Interesse dürfte vielleicht die Angabe sein, daß *kombinierte Anwendung des Vitamin B_1 und C* den *Blutzucker des Diabetes senkt.*

Das Eingreifen der *Ascorbinsäure in die Tätigkeit der Fermente im Sinne einer Aktivierung* (durch die reduzierte Form) und *einer Inaktivierung* (durch die oxydierte Form) ist an früherer Stelle schon erwähnt worden. An dieser Stelle sei erneut darauf hingewiesen. Da die Hormone an der Steuerung des Stoffwechsels in so entscheidender Weise beteiligt sind, sei hier nochmals an den *hohen Gehalt der innersekretorischen Drüsen an Vitamin C* erinnert, worüber ausführlich in der Tabelle 4 die Rede war.

Beziehung des Vitamin C zu den anderen Vitaminen.

So, wie ganz allgemein in der Natur alle Wirkungen durch ein Gleichgewicht von Kräften geregelt werden, was am deutlichsten durch den Antagonismus der Hormone zum Ausdruck kommt, so begegnen wir auch bei den Vitaminen solchen Beziehungen, die wir unter dem Gesichtspunkt von Wirkung und Gegenwirkung betrachten.

Zwar ist uns über ihre Bedeutung im pflanzlichen Organismus noch so gut wie nichts bekannt (wie leider die Bedeutung der Vitamine in der Pflanzenwelt noch kaum studiert ist), im Tierexperiment jedoch ist man ebenso wie beim Menschen auf solche Beziehungen immer wieder aufmerksam geworden. Besonders hat auch das Studium der Hypovitaminosen zu einer Betrachtung solcher Beziehungen geradezu herausgefordert. Man hat vor allem den Antagonismus zwischen den Vitaminen C und A seine Aufmerksamkeit geschenkt. H. VON EULER, WENDT und SCHROEDER konnten zeigen, daß selbst gewaltige Dosen von Vitamin A eine Hypervitaminose nicht zur Folge haben, wenn man gleichzeitig große Mengen von Ascorbinsäure verfüttert. Daß eine C-Hypervitaminose bisher nicht erzielt werden konnte, erklärt sich wohl daraus, daß sich der Organismus eines Überschusses mit Leichtigkeit entledigt. Über Beziehungen zwischen C und B_1 ist im vorhergehenden Kapitel gesprochen worden.

Pharmakologie.

Die Synthese der Ascorbinsäure, die ihre Herstellung im großen ermöglichte, hat sehr bald Anlaß zur pharmakologischen Prüfung auch am Menschen gegeben. Es konnte sehr bald gezeigt werden, daß sie selbst bei *Darreichung*

großer Mengen völlig unschädlich ist. Die *parenterale* Anwendung hat sich sehr schnell eingeführt, da bei peroraler Zufuhr Verluste eintreten können, falls von seiten des Magendarmkanals Störungen vorliegen. Wie schon erwähnt wurde, kann bei pathologischer Keimbesiedlung des Magens und Dünndarms das Vitamin C zerstört werden.

Als *Natriumsalz* macht die Ascorbinsäure weder bei subcutaner noch bei intramuskulärer Injektion erhebliche Beschwerden; intravenös gegeben, führt sie bei Anwendung großer Dosen zu einer leichten Blutdrucksenkung.

Von der *stabilisierenden Wirkung der Ascorbinsäure auf das Adrenalin* war bereits im vorausgehenden Kapitel die Rede. Daneben kann man in manchen Fällen von einer Wirkungssteigerung durch die Ascorbinsäure bei manchen Arzneimitteln sprechen. In anderen Fällen scheint die *Toxizität einiger Arzneimittel durch das Vitamin C vermindert zu werden,* wie Auler angibt. Genannt sei in diesem Zusammenhang das *Germanin,* dessen Wirkungsbereich sich anscheinend auf diese Weise erweitern läßt. Die klinische Forschung hat des weiteren beim *Neosalvarsan* eine solche *Entgiftung* feststellen können. *Möglicherweise spielt bei der Wirkung mancher Pharmaca der Vitamin C-Bestand des Körpers eine wichtige Rolle*[1]. Es ist denkbar, daß z. B. eine bestimmte Dosis Neosalvarsan von einem Organismus, bei dem der Vitamin C-Spiegel im Blute hoch liegt, z. B. zwischen 15 und 20 mg pro Mille, besser vertragen wird, als von einem anderen Organismus mit 4—5 mg pro Mille Vitamin C im Blute.

Von Harde und Philippe wurde übrigens neuerdings auch eine *entgiftende Wirkung* der Ascorbinsäure *gegenüber dem Diphtherietoxin* festgestellt.

Nach den obigen Ausführungen scheint dieser ganze Fragenkomplex einer gründlichen Untersuchung zu bedürfen.

Über die Symptome des C-Mangels beim Menschen.

1. Symptome bei völligem Mangel = Avitaminose.

In der ersten Zeit der Vitaminforschung hat man geglaubt, aus den Ausfallserscheinungen bei Mangel eines Vitamins ablesen zu können, welche speziellen Aufgaben dem fraglichen Stoff im Organismus zukämen. In Wirklichkeit liegen diese Dinge aber doch sehr viel verwickelter; Kollath konnte nämlich die höchst wichtige Feststellung machen, daß bei Tieren, so bei der Ratte, die bei Vitamin C-freier Ernährung keine Mangelsymptome bekommen, weil sie in ihrer Leber die Ascorbinsäure aufzubauen vermögen, klassische Skorbuterscheinungen auftreten, wenn man ihrer Nahrung sämtliche wasserlöslichen Vitamine entzieht. Diese Beobachtungen Kollaths müssen vielleicht mit der Annahme erklärt werden, daß durch die Wegnahme der wasserlöslichen Vitamine aus der Nahrung die Komplexwirkung der Vitamine in irgendeiner vorläufig noch nicht zu übersehenden Weise gestört wird. Inwieweit eine solche Störung der Komplexwirkung auch beim Skorbut des Meerschweinchens und des Menschen eine Rolle spielt, ist im Augenblick nicht zu übersehen. Man wird vorläufig folgendes sagen können: Wird ein Vitamin aus der Zusammenarbeit aller Vitamine entfernt, so wird wohl die Wirkung der in der Nahrung verbleibenden Vitamine eine andere. Die ganze Frage bedarf noch des weiteren Studiums. Ohne dem

[1] Die hier geschilderten, im Gespräch mit Prof. Stepp besprochenen Gedanken sollen an Hand klinischer Untersuchungen weiter geprüft werden.

vorgreifen zu wollen, was die weitere Forschung hier ergeben wird, darf man aber heute doch schon sagen, daß die *Störung beim menschlichen Skorbut, ebenso wie beim Meerschweinchen, die von dem Mesenchym abstammenden Organsysteme betrifft.* Die Blutungen, die dem Skorbut das Gepräge geben, erklären sich durch *ungenügende Bildung der die Endothelzellen verbindenden intercellulären Kittsubstanz.* Untersuchungen an Gewebskulturen zeigen in die gleiche Richtung. Die skorbutischen Blutungen betreffen *Zahnfleisch, Muskulatur, Unterhautzellgewebe* und *Haut,* vor allem aber *Gelenke* und *Periost.*

Neben der Neigung zu diesen Blutungen ist der Skorbut charakterisiert durch *Osteoporose* mit Neigung zu Frakturen. Diese Osteoporose erklärt sich durch eine veränderte Funktion der Knorpelzellen. Die regelmäßig bei Skorbut gefundenen *Zahnveränderungen* beruhen auf Degeneration der Odontoblasten, die durch Bindegewebe ersetzt werden. Daß die Zähne als Abkömmlinge des Ektoderms mitbetroffen werden, obwohl, wie oben ausgeführt wurde, bei C-Mangel das Mesenchym vorwiegend notleidet, erklärt sich wohl durch die enge Verbindung der Zähne mit dem Kiefer. Auf Einzelheiten der dentalen und paradentalen Veränderungen kann hier nicht eingegangen werden. Erwähnt mögen werden die *Veränderungen des Zahnfleisches,* das einen eigenartigen schwammigen Charakter annimmt, eine blaurote Verfärbung und Neigung zu Blutungen zeigt. Die regelmäßig den Skorbut begleitende *Anämie* ist auf eine ungenügende Erythroblastose im Knochenmark zurückzuführen. Man kann sich in der Tat davon überzeugen, daß das rote Knochenmark beim Skorbut aplastisch wird.

Der *Meerschweinchenskorbut* gleicht dem menschlichen Skorbut weitgehend. Einzelheiten können hier nicht besprochen werden.

Von dem *klinischen Bild des menschlichen Skorbuts* sei hier noch einiges erwähnt. Der Beginn ist schleichend. Veränderungen der *Haut,* die einen schmutzigen und fahlgelben Ton annimmt und gleichzeitig eine eigentümliche *Trockenheit* aufweist, fallen zunächst auf. Der Kranke wird leicht *müde,* klagt über *Herzklopfen* und *Atemnot,* ferner über ziehende rheumatische Schmerzen in den Extremitäten. Dann erst kommen die charakteristischen Blutungen in die Muskulatur, in das subcutane Bindegewebe, in die Haut und in das Zahnfleisch. Später werden auch Gelenke und Periost ergriffen.

Diese Erscheinungen können sehr rasch eine Deutung finden, wenn man *den Gehalt des Blutes an Vitamin C* quantitativ bestimmt. Werte im Blut *unter 4 mg pro Mille* sprechen für *Skorbut.* Recht charakteristisch sind die Zahnfleischveränderungen: Schwellung der Interdentalpapillen, Auflockerung, bläuliche Verfärbung und Neigung zu Blutungen. Das Rumpel-Leedesche Phänomen ist infolge der Capillarwandschädigung in der Regel positiv, die Thrombocytenzahl im Blute normal.

2. Symptome bei unzureichender Zufuhr von Vitamin C = Hypovitaminosen.

Die Möglichkeit, die Frage eines relativen Vitamin C-Mangels zu studieren, war erst gegeben, als man quantitative Bestimmungsmethoden zur Hand hatte, die es erlaubten, die Nahrung auf ihren Vitamin C-Gehalt zu untersuchen und den Durchgang der Ascorbinsäure durch den Organismus zu verfolgen. Bevor wir darauf eingehen, mögen die Versuche von Szent-Györgyi erwähnt werden, die für die Klärung der ganzen Frage von so großer Bedeutung waren. Dieser Forscher fütterte eine Gruppe von Meerschweinchen mit skorbuterzeugender

Kost und verabreichte zu gleicher Zeit 0,25—0,5 mg Ascorbinsäure pro Tag, eine Gruppe von gleich ernährten Tieren erhielt einen Zusatz von 1 mg und eine dritte von 1,5 mg Ascorbinsäure. Alle drei Gruppen erschienen vollkommen gesund; bei der ersten und zweiten zeigte die mikroskopische Untersuchung der Zähne indes *Veränderungen an den Odontoblasten*, wie sie für Mangel an Vitamin C charakteristisch sind; bei der dritten Gruppe (die 1,5 mg täglich erhielt) waren die Zähne von genau so tadelloser Beschaffenheit wie bei den Kontrolltieren mit gewöhnlicher Fütterung. Diese höchst interessanten Versuche zwingen zu dem Schluß, daß *die ersten Zeichen einer Störung durch Vitaminmangel nur durch ganz subtile Untersuchungen festgestellt werden können; der allgemeine Eindruck kann jedenfalls der einer vollkommenen Gesundheit sein.*

Man wird sicherlich nicht fehlgehen, wenn man diesen Feststellungen beim Meerschweinchen allgemeinere Bedeutung beimißt und annimmt, daß *beim Menschen die Verhältnisse nicht viel anders liegen.*

Wie häufig hier Hypovitaminosen vorkommen müssen, ist schon aus dem Kapitel über den Bedarf und seine Deckung ersichtlich. Wie dort ausgeführt wurde, ist erstlich die Aufnahme von Vitamin C vor allem in den Wintermonaten vielfach ungenügend — *primäre Hypovitaminose* —, weiter wird durch *Zerstörung des Vitamin C bei Magendarmerkrankungen* oder schließlich *durch gesteigerten Verbrauch* (bei Infektionskrankheiten, schwerer körperlicher Arbeit, Wachstum, Gravidität, Lactation u. a.) die Versorgung des Körpers mit Vitamin C unzureichend — *sekundäre Hypovitaminosen.*

a) Primäre Hypovitaminosen.

Die *primären C-Hypovitaminosen* entstehen danach durch ungenügende Zufuhr von Vitamin C mit der Nahrung, ohne daß Erkrankungen vorliegen, die einen Einfluß auf den Vitaminstoffwechsel haben. Die Symptome bedeuten eine Art von Vorstadium des Skorbuts bzw. der Möller-Barlowschen Krankheit; sie bestehen in *leichter Ermüdbarkeit, Kopfschmerzen, Unlust zu körperlicher und geistiger Arbeit, depressiver Stimmung, allgemeiner Schwäche, Appetitlosigkeit, unklaren Muskelschmerzen, weiter in einer eigenartigen Blässe mit Trockenheit der Haut.* Deutlicher wird die Hypovitaminose, wenn *Blutungen* auftreten: *Zahnfleischblutungen* beim Zähneputzen, Neigung zu Nasenbluten, Entstehen „von *blauen Flecken*" nach geringen Kontusionen, nicht selten geht diesen Erscheinungen eine *Schwellung* und *bläulichrote Verfärbung der Interdentalpapillen* voraus. Auch die sogenannte *Frühjahrsmüdigkeit* ist wahrscheinlich Symptom einer C-Hypovitaminose. Die allgemeine *Herabsetzung der Vitalität* äußert sich in *geringer Widerstandsfähigkeit des Organismus gegen Infektionen, z. B. gegen Erkältungseinflüsse.*

Die *Diagnose* ergibt sich aus der *Anamnese* der früher ganz gesunden Menschen, des weiteren durch die *Bestimmung des Vitamin C im Blut und im Harn* (entweder durch Belastungsversuche oder durch Bestimmung des Leerwertes des Harns). Der *Vitamin C-Spiegel des Blutes* liegt normalerweise zwischen *8* und *12 mg pro Mille.* Werte unter 4 mg pro Mille müssen als pathologisch angesehen werden. Der Leerwert des Harns beträgt normalerweise 1,8—4 mg-%; bei 1500 ccm Harnmenge würde also pro Tag 27—60 mg reduzierender Stoffe ausgeschieden werden, gegenüber 10—15 mg bei der Hypovitaminose. Beim Skorbut findet man pro 24 Stunden 8—10 mg. Das Defizit wird mittels der

Ausscheidungsmethode bestimmt, indem man große Mengen Vitamin C (500 bis 1000 mg) intravenös injiziert und nach Verlauf von 3—4 Stunden den Urin untersucht. Zuvor sei noch einmal kurz angegeben, wie man hierbei verfährt:

Die Firmen Hoffmann-La Roche und E. Merck bringen zur Titration des Vitamin C Dichlorphenol-Indophenol-Tabletten in den Handel. Man löst 1 Tablette in 50 ccm Wasser auf und fügt 20 ccm frischen Harn hinzu. Tritt innerhalb von 30 Sekunden eine Entfärbung auf, so beträgt der Reduktionswert des Harns 5 mg-% oder mehr; dauert die Entfärbung länger, so ist weniger als 5 mg-% Vitamin C im Harn vorhanden.

Je nach dem Ergebnis dieser Untersuchungen verabreicht man täglich 500 bis 1000 mg, am besten intravenös, bis der Reduktionswert des Harns mehr als 5 mg-% beträgt. Die hierzu notwendigen Mengen von Ascorbinsäure sind ein *Maß des Sättigungsdefizits*. Für die Diagnose der Hypovitaminose wird dann des weiteren von manchen Autoren die Prüfung auf den Ausfall des Rumpel-Leedeschen Phänomens unternommen, wobei die „*Endotheldichte der Capillaren*" untersucht wird. Nach Seyderhelm und Göthlin legt man die Staubinde des Blutdruckapparates am Oberarm an, staut 3 Minuten bei einem Druck von 20 mm Quecksilber über den diastolischen Blutdruck. 2 Minuten nach der Abnahme wird die Haut auf Petechien in der Ellenbeuge und am Unterarm untersucht. Dieser sogenannte Göthlin-*Test* wird aber nach Angabe verschiedener Autoren nicht immer positiv gefunden, es wird daher angenommen werden müssen, daß für die Capillarabdichtung wahrscheinlich noch andere Faktoren außer Vitamin C in Frage kommen (vielleicht Vitamin P).

Schließlich könnte man die Diagnose einer C-Hypovitaminose nachträglich stellen, wenn die beschriebenen Störungen auf Vitamindarreichung zurückgehen und verschwinden.

Nun ist es freilich sehr fraglich, ob man wirklich das Recht hat, in all diesen Fällen von einer reinen C-Hypovitaminose zu sprechen. Die Kenntnis der engeren Beziehungen zwischen den einzelnen Vitaminen ist leider doch noch recht unzureichend. Man kennt den Zusammenhang des Vitamin B_1 mit dem Kohlehydratstoffwechsel, auf der anderen Seite weiß man auch, daß der Bedarf des Vitamin C bei schwerer körperlicher Arbeit steigt. Da praktisch aber jede stärkere Arbeitsleistung durch vermehrte Kohlehydratverbrennung erfolgt, so sind hierdurch auch Beziehungen des Vitamin C zum Kohlehydratstoffwechsel und damit zum Vitamin B_1 gegeben. Es liegt auf der Hand, wie wichtig es wäre, wenn diese Zusammenhänge noch genauer erforscht würden.

Die Frage einer *engeren Beziehung zwischen den Vitaminen B_1 und C* tritt uns sehr eindrucksvoll in der *Veränderung der Zähne entgegen,* die bei Mangel an den beiden Vitaminen auftreten. Man hat die *Zahncaries* vorwiegend mit *B_1-Mangel* und die *Paradentose* vorwiegend mit *Vitamin C-Mangel* in Verbindung gebracht, wobei freilich noch erwähnt werden muß, daß auch die fettlöslichen Vitamine A und D wahrscheinlich in das Problem hereinspielen. Die schwammige Auflockerung und blaurote Verfärbung des Zahnfleisches, wie sie für den Skorbut charakteristisch ist, tritt in milderer Form auch bei der C-Hypovitaminose oft in Erscheinung; und von vielen Autoren wird in der günstigen Beeinflussung dieser Veränderungen durch Vitamin C ein wichtiges Argument für den angenommenen Zusammenhang gesehen. Wenn man jedoch über eine größere Erfahrung verfügt, wird man zu der Anschauung gedrängt, daß wahrscheinlich die Dinge noch viel verwickelter liegen. Auf jeden Fall soll

eine *Paradentose Veranlassung sein, den Vitamin C-Stoffwechsel etwas genauer zu prüfen.* Die ganze Frage wurde besonders von dänischen Forschern, insbesondere von Brinch (Kopenhagen), in neuerer Zeit sehr eingehend studiert; bezüglich aller Einzelheiten sei auf die Arbeiten dieses Forschers verwiesen[1].

Ob und inwieweit primäre C-Hypovitaminosen in größerem Umfange vorkommen, ist noch nicht genügend untersucht. Vieles spricht dafür. So hat man bei Schulkindern in Schweden häufig den sogenannten Göthlin-Test positiv gefunden und daraus auf Mangel an C-Vitamin geschlossen; doch wird dieser Test nicht von allen Autoren als beweiskräftig angesehen. Man wird die Frage also noch weiter verfolgen müssen. Von den Versuchen, die darauf ausgehen, eine Vorstellung der Verbreitung der C-Hypovitaminosen zu gewinnen, seien die schönen Untersuchungen von Gander an Schweizer Soldaten genannt. Er konnte feststellen, daß für 75% der von ihm festgestellten C-Hypovitaminosen mit Sicherheit angenommen werden konnte, daß sie schon vor der Militärzeit bestanden, d. h. in den Dienst mitgebracht wurden; bei den übrigen mußte die unzureichende Verpflegung und die anstrengende körperliche Tätigkeit als Ursache angesehen werden.

b) Sekundäre Hypovitaminosen.

Unter besonderen Verhältnissen kann trotz ausreichender Zufuhr von Vitamin C in der Nahrung sich ein Mangelzustand entwickelt, wenn etwa bei *Magendarmerkrankungen ein Teil des zugeführten Stoffes zerstört* wird oder infolge Steigerung der Dünndarmmotorik der *Resorption entgeht.* Es kann aber auch bei *akuten und chronischen Infektionen* der *Verbrauch gesteigert* sein, so daß die unter normalen Verhältnissen ausreichende Menge mit dem hier gesteigerten Bedarf nicht Schritt hält; *erhöht* ist schließlich der *Bedarf* während des Zustandes der *Gravidität* und der *Lactation*, schließlich scheint auch *schwere körperliche Arbeit* in dem gleichen Sinne zu wirken.

Alle die hier genannten Umstände können Anlaß für die Entstehung einer C-Hypovitaminose sein, die im Gegensatz zu der durch ungenügende Zufuhr entstandenen primären als *sekundäre* Hypovitaminose zu bezeichnen wäre.

Die besondere *Rolle des Vitamin C beim Abwehrkampf gegen Infektionen* wurde zuerst bei der Beschäftigung mit dem experimentellen Meerschweinchenskorbut erkannt. Ein gut Teil der bei Skorbut erzeugender Kost gehaltenen Tiere geht vorzeitig an sekundär entstandenen Infektionen zugrunde. Dann konnten auch in der menschlichen Pathologie später analoge Beobachtungen über die herabgesetzte Widerstandskraft gegen Infektionen bei ungenügender Vitamin C-Zufuhr gemacht werden.

Für *chronische Infektionen* konnten weiter die gleichen Zusammenhänge nachgewiesen werden. McConkey und Smith, Scoz und Cattaneo zeigten die Wirkung des Vitamin C im Auftreten der Tuberkulose beim Meerschweinchen. Von 35 Tieren, die längere Zeit mit tuberkelbacillenhaltiger Nahrung und Vitamin C-reicher Kost gefüttert waren, erkrankten nur 2 Tiere an Tuberkulose; während von 37 Tieren mit Vitamin C-armer Kost und Tuberkelbacillen in der Nahrung 26 an Tuberkulose erkrankten.

Wie im einzelnen die *Erhöhung der Resistenz durch reichliche Vitamin C-Zufuhr und das Absinken der Resistenz durch ungenügende Vitamin-Versorgung*

[1] Brinch: 6. u. 7. Tagg der Arpa internat., 1937 u. 1938.

in jedem einzelnen Falle von akuten und chronischen Infektionen zu erklären ist, bedarf noch eingehender Untersuchungen. Grundsätzlich wurde jedenfalls festgestellt, daß die Stärke der *Bactericidie* und *Antikörperbildung* mit einem vermehrten Vitamin C-Angebot steigt und mit einem verminderten absinkt. In diesem Zusammenhang möge noch die interessante Beobachtung registriert werden, daß beim C-hypovitaminotischen Tier der *anaphylaktische Shock* besonders stark ausfällt und daß Vitamin C-Gaben ihn abzuschwächen vermögen. Das vollkommen avitaminotische Tier zeigt merkwürdigerweise überhaupt keinen anaphylaktischen Shock mehr (Diehl an der Klinik Stepp); es scheint, daß der Organismus in diesem Zustand zu der „aktiven Leistung" des Shocks nicht mehr befähigt ist.

Die interessanten Beobachtungen von Jusatz[1], demzufolge bei *immunisierten Tieren der Gehalt der Nebennieren an Ascorbinsäure und Glutathion* vermindert ist, wird wohl erst noch durch weitere Untersuchungen geklärt werden müssen.

Die klinischen Auswertungen der hier geschilderten, zunächst im Tierexperiment studierten Zusammenhänge zwischen Vitamin C und den Abwehrmaßnahmen gegen infektiöse Schädlichkeiten haben nun in der Tat gezeigt, daß auch in der menschlichen Pathologie die Verhältnisse ganz analog liegen. Bei fast allen *akuten und chronischen Infektionen* hat die Prüfung dieser Beziehungen ergeben, daß der *Verbrauch des Vitamin C stark in die Höhe* geht und daß sich sehr bald ein Defizit entwickelt, wenn nicht für entsprechende Zufuhr gesorgt wird. Man hat den sicheren Eindruck gewonnen, daß *reichliche Vitaminzufuhr ausgesprochen günstig wirkt.* Von den Krankheiten, die hier näher untersucht wurden, seien die folgenden genannt: *Polyarthritis rheumatica acuta, Grippe, Meningitis, Erysipel, Masern, Keuchhusten, Scharlach, Typhus, Tuberkulose und Lues.* Die Verabreichung erfolgt am besten parenteral, da bei vielen Krankheiten das Resorptionsvermögen gestört ist.

Besonders interessant sind die Befunde von Tonutti und Matzner[2] bei der *croupösen Pneumonie.* Sie fanden, daß die *segmentkernigen Leukocyten,* die im Exsudat in den Alveolen in besonders großer Zahl auftreten, durch einen *hohen Gehalt an Ascorbinsäure* ausgezeichnet sind; möglicherweise ist der Befund zu der Tätigkeit der Leukocyten bei der Lösung der Pneumonie in Beziehung zu bringen. Ob die besonders günstige Wirkung großer Ascorbinsäuregaben bei der Pneumonie damit irgendwie in Zusammenhang stehen, ist zur Zeit nicht zu sagen.

Von *chirurgischen Infektionen* sei das bedeutende *Vitamin C-Defizit* bei der *Osteomyelitis* besonders erwähnt; hier sind also sicherlich hohe Vitamingaben am Platze.

Wie schon erwähnt, spielt das Vorhandensein von Vitamin C in der Wundbehandlung eine große Rolle; des weiteren in der Callusbildung bei Frakturen. Wie die schönen Untersuchungen von Roegholt[3] zeigten, sind für die Callusbildung nicht nur Vitamin C, sondern auch Vitamin B und D notwendig; abgesehen von den Mineralien Calcium und Phosphor. Roegholt stellte fest, daß ohne Vitamin C (also bei skorbutischen Meerschweinchen) überhaupt kein Callus gebildet wird.

Bei den *Erkrankungen des Magendarmkanals* kann eine C-Hypovitaminose auf verschiedenen Wegen entstehen; selbst bei reichlicher Vitaminzufuhr. Das

[1] Jusatz: Fortschr. Ther. **14**, H. 12 (1938)
[2] Tonutti u. Matzner: Klin. Wschr. **1938 I**, 63.
[3] Roegholt: Nederl. Tijdschr. Geneesk. **74**, Nr 9.

Vitamin C kann durch Mikroorganismen (vor allem Bacterium coli) *zerstört werden*; des weiteren bei Achylia gastrica (mit alkalischer Reaktion des Magensaftes). Ist die Achylie durch einen B-Mangel bedingt, so kann dieser die Ursache für eine C-Hypovitaminose werden. Weiter kann die C-Hypovitaminose ihre Ursache in ungenügender Resorption (Stepp) infolge erhöhter Peristaltik des Dünndarms ihre Ursache haben. Von Einhauser wurden vor allem bei den an- und subaciden Gastroenteritiden und bei der Achylia gastrica Resorptionsstörungen festgestellt.

Wird ein kranker Magen über längere Zeit mit vitaminarmer Diät behandelt (Schleim-Breikost), so liegt vielleicht hierin die Ursache für das Chronischwerden einer Gastritis oder eines Ulcus. Es entsteht dann ein ungünstiger *Circulus vitiosus* (Stepp). Es ist seit langer Zeit bekannt, daß bei *ungenügender Versorgung mit Vitamin C* sich eine *Entzündungsbereitschaft und Neigung zu Geschwürsbildung im Magendarmkanal* entwickelt. Diese Zusammenhänge machen es verständlich, wie wichtig es ist, bei Erkrankungen des Magendarmkanals (Gastritis, Gastroenteritis, Ulcus usw.) den Körper reichlich mit Vitamin C zu versehen; daß eine Schonkost unter Umständen für die Neigung eines Geschwürs chronisch zu werden, verantwortlich gemacht werden muß, wurde bereits erwähnt. Wie im folgenden Kapitel noch ausgeführt werden soll, ergibt die Untersuchung des Vitamin C-Spiegels bei Magendarmerkrankungen auffallend niedrige Werte.

Die bei manchen chronischen Gastroenteritiden bestehende Neigung zur Pigmentierung, wie sie für die Addisonsche *Krankheit* charakteristisch sind — *Addisonismus* (Diehl) — ist höchst wahrscheinlich auf dem Umwege über die Nebennieren zu erklären; die engen Beziehungen des Vitamin C zu den Hormonen des Nebennierenmarks und der Nebennierenrinde sind ja bekannt.

Eine andere Gruppe von Krankheiten, bei denen ein erhöhter Vitaminverbrauch besteht, was sich in einem hohen Sättigungsdefizit und in einem niedrigen Vitamin C-Spiegel ausdrückt, sind die *bösartigen Tumoren*. Zur Zeit sind sichere Aussagen darüber, ob hier bei den Tumoren verschiedener Organe Differenzen bestehen, nicht zu machen.

Der vermehrte Bedarf an Vitamin C während der *Gravidät* und zur Zeit der *Lactation* bei der Frau, wurde an anderer Stelle ausführlich besprochen. Es sei nur erwähnt, daß die Gefahr einer ungenügenden Zufuhr und der Entstehung einer Hypovitaminose hier besonders groß ist. Bei vielen Schwangeren findet sich die für C-Mangel charakteristische Schwellung des Zahnfleisches im Sinne einer *Gingivitis*, die durch C-Vitamin oft rasch zum Verschwinden gebracht werden kann. Die häufig gleichzeitig vorhandene Zahncaries ist sicherlich Ausdruck einer kombinierten Hypovitaminose.

Klinische Beobachtungen über den Vitamin C-Spiegel des Blutes bei einigen Krankheiten und im fortgeschrittenen Lebensalter (z. T. mit Erkrankungen der Kreislauforgane).

Während in der ersten Zeit die Klinik nach der Aufdeckung der chemischen Natur des Vitamin C nur die Möglichkeit hatte, an Hand von Ausscheidungsversuchen einen Einblick in den Stoffwechsel dieses Körpers zu erhalten, konnte sie später durch die Entwicklung einer nicht allzu komplizierten Methode der Ascorbinsäurebestimmung im Blut darangehen, zunächst einmal durch Samm-

lung von Zahlen einen gewissen Einblick in die Sättigungsverhältnisse des Organismus, sowie in den C-Stoffwechsel überhaupt, zu erhalten. Die ersten Angaben über Befunde bei gesunden Menschen verdanken wir VAN EEKELEN und seinen Mitarbeitern; über die Methode VAN EEKELENs ist an anderer Stelle alles Notwendige mitgeteilt. Seitdem ist aus vielen Kliniken und Krankenhäusern über den Ascorbinsäuregehalt des Blutes bei verschiedenen Krankheitszuständen berichtet worden. Wir verweisen diesbezüglich auf die Arbeiten von FR. HASSELBACH, GANDER und NIEDERBERGER, H. SCHROEDER u. a.

Im folgenden möge über einige Untersuchungen, die an der STEPPschen Klinik ausgeführt wurden, berichtet werden. Es kann sich hier nicht darum handeln, etwa schon ein abgeschlossenes Bild von den Verhältnissen bei bestimmten Krankheitsgruppen zu geben, es soll vielmehr nur der Versuch gemacht werden, die von einer größeren Zahl von Kranken erhaltenen Untersuchungsergebnisse vorzulegen und zu sehen, wo sich etwa Ansätze für erfolgversprechende größere Reihenuntersuchungen ergeben.

Bevor wir auf die Resultate unserer Bestimmungen eingehen, möge noch kurz ein Punkt berührt werden, der unserer Meinung nach strengste Berücksichtigung verdient. Während eines *Selbstversuches*, den ein Mitarbeiter unserer Klinik unternahm und in dem er an sich selbst die Wirkung einer Vitamin C-freien Kost erproben wollte, sank im Verlauf von 3 Wochen der Vitamin C-Gehalt des Blutes von 12 mg pro Mille (bei Beginn des Versuches) auf 3 mg pro Mille ab. Die gleichzeitige Kontrolle im Harn ergab ein Absinken der Ausscheidung von 18 auf 10 mg pro Tag. Aus diesem Versuch scheint uns eines überzeugend hervorzugehen, daß mangelnde Zufuhr von Vitamin C in der Nahrung sehr schnell ein Absinken des Ascorbinsäurespiegels im Blut zur Folge hat. *Wenn wir also bei den Insassen eines Krankenhauses Blutbestimmungen ausführen, ist es für die Beurteilung der erhaltenen Werte unbedingt notwendig, den Einfluß der Ernährung in Rechnung zu stellen;* dabei spielen des weiteren die *jahreszeitlichen Verhältnisse* eine wichtige Rolle, da im Sommer mit der reichlichen Zufuhr von Gemüsen (auch Rohgemüsen, wie Salate, Rettiche, Radieschen, Kräuter) und Obst auch die Vitaminaufnahme ganz allgemein eine größere ist. Man müßte also strenggenommen die *Ergebnisse der Blutuntersuchungen* im *Sommer* und im *Winter* (bzw. im *Spätsommer* und im *Frühjahr*) *getrennt betrachten.* Von großer Bedeutung sind dann weiter *Ernährungssitten* bzw. *Gewohnheiten*; so werden in manchen Teilen Deutschlands (wie z. B. im Rheinland) Gemüse sehr stark bevorzugt; in Süddeutschland dagegen wird mit besonderer Vorliebe Fleisch gegessen. In den Krankenanstalten liegen wiederum besondere Verhältnisse vor. Es liegt vielleicht in der Eigenart der *Krankenhauspflege* begründet, besonders wenn es sich um große Anstalten handelt, daß das *Angebot an roher Pflanzenkost* (Salate und anderes) *gegenüber den Verhältnissen im Einzelhaushalt* ungünstig ist. Man kann es deshalb nicht selten erleben, daß bei einem Kranken, der mit leichten Störungen des Bewegungsapparates oder des Zentralnervensystems in klinische Behandlung kommt, im Verlauf von einigen Wochen der anfänglich normale oder gute Vitamin C-Spiegel auf subnormale Werte absinkt. Es bedarf wohl kaum einer besonderen Erwähnung, daß *für die Beurteilung eines Blutwertes die Zeitspanne vom Beginn der Erkrankung bis zur Untersuchung in Betracht gezogen werden muß.*

Diese kurzen Andeutungen mögen genügen, um zu zeigen, wie vorsichtig man in der Beurteilung von einzelnen Blutwerten sein muß, die ohne näheren Kommentar mitgeteilt werden. Es wird notwendig sein, nicht nur die Jahreszeit, in der die Untersuchungen ausgeführt wurden, zu berücksichtigen, sondern auch durch sorgfältige Erhebung der Anamnese sich darüber zu unterrichten, welcher Art die *Ernährung in den Wochen vor der Blutuntersuchung* gewesen ist; umgekehrt wird man sich auch vergewissern müssen, ob nicht unmittelbar oder längere Zeit vor der Blutentnahme Vitamin C oder Vitamin C-haltige Mittel gegeben worden sind. Schließlich muß man auch Sicherheit haben, daß die untersuchte Person nicht in der zurückliegenden Zeit eine mit Vitaminverschleiß einhergehende Störung durchgemacht hat; wie z. B. eine mehr oder minder schwere Infektion (Pneumonie, Typhus, Grippe usw.). Auch an die Möglichkeit latenter chronischer Erkrankungen, wie Tuberkulose und Syphilis, muß gedacht werden. Bei Frauen muß evtl. das Bestehen einer Gravidität oder eines Wochenbetts berücksichtigt werden. Ob auch besondere Zustände im Leben, wie übermäßige körperliche und seelische Anspannung berücksichtigt werden müssen, ist noch nicht über jeden Zweifel sichergestellt.

Wir wenden uns nun der Besprechung unserer eigenen Untersuchungen zu. Zunächst seien die Kranken mit *Lungentuberkulose* genannt. Fast durchweg handelt es sich um Schwerkranke mit kavernöser Phthisis im Alter von 20 bis über 70 Jahren. Die Werte des Vitamin C-Spiegels im Blut bewegten sich zwischen 2,6 und 6,6 mg pro Mille, die Mehrzahl davon zwischen 2,5 und 4,1 mg pro Mille. Im einzelnen gesehen findet man bei den schwersten Fällen auch die niedrigsten Werte. Wie bereits oben erwähnt, ist bei der Untersuchung natürlich auch stets der Zeitpunkt zu berücksichtigen: War der Kranke im Augenblick der Untersuchung schon über längere Zeit hin im Krankenhaus, so darf der Einfluß der Krankenkost, die sich leider nicht durch hohen Vitamingehalt auszeichnet (wobei der Einfluß des Kochens berücksichtigt werden muß), nicht außer acht gelassen werden. Aber hier hat man ja Vergleichsmöglichkeiten mit anderen Leichtkranken, die ebensolange bei der gleichen Kost im Krankenhaus liegen. Bei diesen finden sich nie so extrem niedrige Werte. Unsere Beobachtungen scheinen also ganz konform zu gehen mit denjenigen zahlreicher Autoren, die aus Lungenheilstätten über das Vorliegen einer *Hypovitaminose* berichten. Die Literatur kann ihres großen Umfanges wegen nicht berücksichtigt werden, wir verweisen auf die umfassende Darstellung von Friedrich Hasselbach[1].

Magendarmerkrankungen. In dem Kapitel „Hypovitaminosen" wurde ausführlich dargelegt, welcher besonderen Art die Zusammenhänge zwischen dem Vitamin C und dem Magendarmkanal sind. W. Stepp hat sie einmal kurz charakterisiert, indem er von *Vitaminmangel als Ursache und Folge von Magendarmerkrankungen* sprach. Man könnte ebensogut die umgekehrte Formulierung verwenden und von *Magendarmstörungen als Ursache und Folge von Vitaminmangel reden.* Damit soll also kurz auf die Möglichkeit einer Zerstörung des Vitamin C bei Erkrankungen des Magen- und Dünndarms hingewiesen, andererseits die Bedeutung einer ausreichenden Zufuhr des unentbehrlichen Stoffes für die normale Funktion des Verdauungstractus betont werden. Freilich muß noch hinzugefügt werden, daß bei manchen Magendarmkranken die vom Arzt verordnete Schonkost, die Breie und Schleimsuppen in den Vordergrund

[1] Hasselbach, Friedrich: Dtsch. Tbk.bl. **9**, 186 (1936).

stellt, *geradezu eine Ursache der Hypovitaminose werden kann.* Die vielfachen Zusammenhänge, die hier berücksichtigt werden müssen, sind, wie ich glaube, damit genügend klargelegt.

Die Mehrzahl unserer Kranken, die untersucht wurden, und über die hier berichtet werden soll, litt an *Gastroenteritis*, meist mit herabgesetzter Salzsäureproduktion des Magens. Die Blutwerte lagen zwischen 2,15 und 6,4 mg pro Mille, im Durchschnitt bei etwa 4,5 mg pro Mille. Bei diesen Kranken war, soweit sie überhaupt vorher anderweitig behandelt worden waren, die besondere Beziehung des Vitamin C zum Magendarmkanal in der Therapie nicht berücksichtigt. Einige Kranke, die schon früher einmal in der Klinik gewesen waren, und die von uns gegebene Richtlinien mehr oder weniger gewissenhaft eingehalten und Vitamin C entweder in regelmäßigen Abständen injiziert bekommen, oder es peroral aufgenommen hatten (zuweilen traf auch beides zu), zeigten sehr viel höhere Werte: um 10 oder 14 mg pro Mille. Bei den ersten Untersuchungen, die mehrere Monate oder 1 Jahr zurücklagen, waren Blutwerte unter 5 mg pro Mille festgestellt worden.

Bei vorher nicht behandelten Kranken mit einem *Ulcus duodeni*, die fast alle eine Superacidität zeigten, lagen die Verhältnisse im wesentlichen gleich.

Wir konnten also in der Tat feststellen, daß *bei den meisten Magendarmkranken Blutwerte gefunden wurden, wie sie für die C-Hypovitaminose charakteristisch sind.* Bezüglich der Literatur verweisen wir auf die Arbeiten von H. Schroeder[1].

Besonders interessant sind unsere Beobachtungen an Kranken mit *Diabetes mellitus*. Wir verfügen aber zwar nur über einige wenige Beobachtungen, aber sie weisen alle in die gleiche Richtung: Die Zahlen gingen nicht über 4 mg pro Mille hinauf. Bevor man hier bindende Aussagen machen kann, ist es selbstverständlich unbedingt notwendig, noch weitere Erfahrungen zu sammeln. Nur ein kurzes Wort zu der Frage der Beziehungen zwischen dem Vitamin C und dem Kohlehydratstoffwechsel. Bekanntlich weiß man schon aus der frühesten Zeit der Beriberiforschung, daß der Kohlehydratstoffwechsel auf das engste mit dem Beriberischutzstoff verknüpft ist. In den letzten Jahren konnte aus dem Thomaschen Institut in Leipzig von Martin und aus der Münchner Klinik durch H. Schröder gezeigt werden, daß der Insulinbedarf bei einem pankreas-diabetischen Hund größer wird, wenn die B_1-Zufuhr ungenügend ist. Wir stoßen hier also auf enge Beziehungen zwischen dem Vitamin B_1 und dem Insulin. Heute wissen wir, daß ohne das Vitamin B_1, das, in seiner Verbindung mit Pyrophosphorsäure, das Co-Ferment der Carboxylase darstellt, der Zuckerabbau notleidet. Beobachtungen von H. Schroeder an der Steppschen Klinik haben neuerdings klar erkennen lassen, daß auch das Vitamin C in irgendwelcher Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel stehen muß: Bei schwerer Arbeitsleistung steigt der Vitamin C-Bedarf stark an. Nun wurde vor kurzem behauptet, daß der Diabetes eine kombinierte B_1-C-Avitaminose sei; wenn wir uns auch diese Anschauung vorläufig nicht in einer so scharf präzisierten Form zu eigen machen können, so halten doch auch wir es für dringend notwendig, diese Zusammenhänge weiter zu bearbeiten.

[1] Schroeder, H.: Dtsch. med. Wschr. **1938 I**, 469.

Über das Verhalten des Vitamin C im Organismus im höheren Lebensalter.

Es handelte sich um Patienten zwischen 50 und 87 Jahren, bei denen die Aufnahme in die Klinik durch Herz- und Kreislaufstörungen (Herzinsuffizienz, Hypertonie, Apoplexie, Arteriosklerose) erforderlich war.

Das Alter von 50—55 Jahren betraf 8 Patienten, darunter *4 Frauen* mit Blutwerten von *6,4 mg*; *1,7* (schwere Herzinsuffizienz); *2,2* und *3,0* mg pro Mille (leichte Bronchitis); *4 Männer* mit Werten von 2,9—4,3 mg pro Mille, hiervon ein Patient mit Arthrosis deformans mit einem Werte von 2,9 mg pro Mille.

Im *Alter von 55—60 Jahren* befanden sich 9 untersuchte Patienten, davon *5 Frauen* mit Blutwerten von *2,5—4,6 mg* pro Mille; eine Patientin, die sich seit Jahren nur vegetarisch ernährt, hatte einen Blutwert von 17,2 mg pro Mille (auch nach Vitamin C-Gaben stieg der Vitamin C-Gehalt des Blutes nicht an, ja blieb sogar auf genau dem gleichen Wert stehen); *3 Männer* mit Werten von *3,0—3,8 mg* pro Mille.

Ein Alter von *60—65 Jahren* wurde bei 10 Patienten registriert; *6 Frauen* zeigten Blutwerte von 2,1—4,1 mg pro Mille, 2 von ihnen litten an Arthrosis deformans, beide hatten einen Wert von 4,1 mg pro Mille, und eine Patientin mit Akromegalie einen solchen von 3,5 mg pro Mille; *3 Männer* zeigten Werte von *2,2—3,5 mg* pro Mille, ein wohlhabender Patient mit einer Cystopyelitis 8,1 mg pro Mille.

Ein Alter von *65—70 Jahren* wurde bei 6 Patienten festgestellt. Von ihnen hatte *eine Frau* mit einer perniziösen Anämie einen Vitamin C-Gehalt des Blutes von *3,4 mg pro Mille*; *4 Männer* Werte von *1,6—2,7 mg* pro Mille; ein wohlhabender Patient mit einer Gicht hatte einen Wert von *5,7 mg* pro Mille.

70—75 Jahre war das Alter von 12 Patienten. *6 Frauen* zeigten Blutwerte von *1,7—4,4 mg pro Mille* (hiervon 2 Pat. erkrankt an Diabetes mit Werten von 3,6 und 4,3 mg pro Mille); *6 Männer* mit Werten von *2,1—8,2 mg* pro Mille, unter ihnen ein Patient mit Prostatahypertrophie und einem Wert von 2,1 mg pro Mille; ein anderer mit Neuritis hatte einen Vitamin C-Gehalt des Blutes von 8,2 mg pro Mille[1].

Das Alter von 75—80 Jahren betraf eine Patientin mit einem Blutwert von 2,4 mg pro Mille und einen Mann mit einem Wert von 2,1 mg pro Mille.

Schließlich wurden 3 Patienten im Alter von *80—87 Jahren* untersucht; davon 2 Frauen mit Blutwerten von *3,57 und 5,7 mg* pro Mille; und ein Mann, der fast nur von Mehlspeisen gelebt hatte, mit einem Wert von *2,8 mg* pro Mille.

Zusammenfassend darf man sagen, daß die gefundenen Werte zwischen 1,6 und 6,4 mg pro Mille liegen (mit Ausnahme von 3 Werten von 8,1, 8,2 und 17,2 mg pro Mille, im vorhergehenden schon erwähnt). Die Schlußfolgerungen, die man hieraus zu ziehen geneigt wäre, sind freilich nur dann stichhaltig, wenn man alle diejenigen Faktoren berücksichtigt, die den Vitamin C-Gehalt des Blutes zu beeinflussen vermögen. Sie wurden im einzelnen im Anfang dieses Kapitels ausführlich erwähnt; hier sei noch einmal kurz auf den Einfluß der vorausgegangenen Ernährung hingewiesen. Wenn wir einen niedrigen Blutwert bei einem Leichtkranken im hohen Alter registrieren, bei dem die Blutuntersuchung erst 3 Monate nach der klinischen Aufnahme stattgefunden hat, so muß man sich sehr überlegen, ob nicht die ungenügende Vitamin C-Zufuhr in der Kranken-

[1] Der in guten wirtschaftlichen Verhältnissen lebende Patient hatte sich gut ernährt.

hauskost für den Befund verantwortlich zu machen ist; auch muß die *Jahreszeit* berücksichtigt werden. Wir glauben, ohne daß wir uns darüber allerdings schon ganz schlüssig sind, daß die „Sommerwerte" wesentlich höher liegen werden als die „Winterwerte". Vielleicht liegt hier eine Analogie vor zu den Untersuchungen, die von WENDT und PIES an Leuten des Reichsarbeitsdienstes ausgeführt wurden, und bei welchen sowohl bezüglich des *Carotins* wie des *Vitamin A* erhebliche Unterschiede, einmal im Spätsommer (hier hohe Werte!) und dann im Winter bzw. Frühjahr (hier niedrige Werte!) festgestellt wurden. Betrachtet man meine Ergebnisse unter diesem Gesichtspunkt, so ist freilich die Differenz nur gering: Die Sommermonate zeigen einen Durchschnittswert von 4,4, die Winterwerte von 3,2 mg pro Mille, sie liegen also ganz wesentlich unter den Zahlen, die man unter den gleichen Bedingungen des Krankenhausaufenthaltes bei jüngeren Menschen bekommt.

Deutliche Unterschiede haben sich zwischen den *Geschlechtern* nicht nachweisen lassen.

Bei einem Teil der von uns untersuchten Patienten haben wir das *Sättigungsdefizit* in der Weise bestimmt, daß wir nach Feststellung des ersten Blutwertes, der uns niedrig erschien, mehrere Tage hindurch größere Dosen von Vitamin C (meist 500 mg) intravenös verabreichten[1]. Nach einigen Tagen wurde der Blutwert erneut bestimmt und die jetzt erhaltenen Werte mit den früheren verglichen, meist wurde daneben auch die Ausscheidung im Harn bestimmt. (Bestimmung im Blut nach der Methode von VAN EEKELEN, Bestimmung im Harn nach der Methode von JEZLER und NIEDERBERGER [modifizierte TILLMANSsche Methode].) Eine Übersicht über die Versuche ergibt die Tabelle 6.

Tabelle 6.

	Vitamin C im Blut in mg-‰	Vitamin C im Harn in mg-%	Vitamin C im 24 Std.-Harn in mg
Fall 1. Patient B., 55 J., Restzustand nach Cystitis.			
Leerwert	3,0		
Nach Vitaminzufuhr:			
4 Tage je 500 mg Cebion i.v.	8,8		
Fall 2. Patientin K., 63 J., Hypertonie.			
Leerwert	3,5	0,32	
Nach Vitaminzufuhr:			
4 Tage je 500 mg Cebion i.v.	14,1	4,8	
Am 5., 6. und 7. Tage je 500 mg Cebion i.v.		25,0	
Vom 8.—14. Tage kein Cebion	7,5	0,94	
Fall 3. Patientin H., 86 J., Apoplexie, Hypertonie.			
Leerwert	3,5		
Nach Vitaminzufuhr:			
3 Tage je 500 mg Cebion i.v.	12,2		
Fall 4. Patientin B., 63 J., Apoplexie, Lues.			
Leerwert	3,2	1,36	
Nach Vitaminzufuhr:			
5 Tage je 500 mg Cebion i.v.	16,4	33,3	
Am 6. und 7. Tage kein Cebion		0,4	

[1] Der Firma Merck bin ich für die Überlassung des zu den Untersuchungen nötigen Materials an Cebion zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Tabelle 6 (Fortsetzung).

	Vitamin C im Blut in mg-‰	Vitamin C im Harn in mg-%	Vitamin C im 24 Std.-Harn in mg
Fall 5. Patientin B., 63 J., Sarkom des Beckens.			
Leerwert	3,0		
Nach Vitaminzufuhr:			
Am 1. Tag 500 mg Cebion i.v.			
Am 2. Tag 800 mg Cebion i.v.			
Am 3. Tage	12,3	48,0	259,2
Fall 6. Patientin E., 74 J., Cerebralsklerose.			
Leerwert	1,7	0,81	5,5
Nach Vitaminzufuhr:			
6 Tage je 500 mg Cebion i.v.			
Am 2. Tage		14,1	56,4
Am 4. Tage		11,0	88,0
Am 7. Tage	13,4	10,8	75,6
Fall 7. Patientin M., 73 J., Hypertonie, alte Apoplexie.			
Leerwert	2,6		
Nach Vitaminzufuhr:			
Nach 7 Tagen zu je 500 mg Cebion i.v.	9,9		
Nach abermals 4 Tagen 500 mg Cebion i.v.	12,5		
Fall 8. Patient D., 65 J., Cerebralsklerose.			
Leerwert	2,2	1,8	
Nach Vitaminzufuhr:			
5 Tage je 500 mg Cebion i.v. (s. Bem.)	5,2	5,9	
Abermals 5 Tage zu je 500 mg Cebion i.v.		50,0	
2 Tage ohne Cebion, dann 1 Tag 500 mg Cebion i.v.	14,9	47,6	
Bem.: In diesen 5 Tagen hatte Patient eine leichte Grippe mit Fieber.			
Fall 9. Patientin Sch., 56 J., Cerebralsklerose.			
Leerwert	4,6		
Leerwert nach zweimonatigem Aufenthalt in der Klinik	2,6	0,6	6,12
Nach Vitaminzufuhr:			
6 Tage je 500 mg Cebion i.v.	13,0	31,3	187,8
Am 10. Tage		4,8	
Fall 10. Patientin H., 42 J., Neurasthenie, Narbe nach altem U. duod., Gastritis.			
Leerwert	2,15	1,6	14,4
Nach Vitaminzufuhr:			
4 Tage je 500 mg Cebion i.v.; am 5. Tage kein Cebion		3,0	48,6
Am 6. Tage 500 mg Cebion i.v.; am 7. Tage	13,6		
Vom 7.—12. Tage je 500 mg Cebion i.v.			180—400 täglich
Am 12. Tage kein Cebion	14,0	8,6	55,0
Am 13. Tage 500 mg Cebion; am 14. Tage kein Cebion		21,8	139,5
Am 15. Tage kein Cebion		8,3	38,2
Am 16. Tage 500 mg Cebion; am 17. Tage kein Cebion; am 18. Tage 500 mg Cebion; am 19. Tage 500 mg Cebion; am 20. Tage kein Cebion			
Am 21. Tage kein Cebion	13,8		
Am 22. Tage kein Cebion		0,76	11,3

Tabelle 6 (Fortsetzung).

	Vitamin C im Blut in mg-‰	Vitamin C im Harn in mg-%	Vitamin C in 24 Std.-Harn in mg
Fall 11. Patientin P., 53 J., Allgemeine Hypovitaminose, Gastroenteritis.			
Leerwert	2,2	1,02	7,35
Nach Vitaminzufuhr:			
Nach 2 Tagen zu je 500 mg Cebion i.v.		14,0	113,4
Am 3. Tage 500 mg Cebion i.v.		1,5	9,0
Am 4. Tage 500 mg Cebion i.v.; am 5. Tage kein Cebion		0,84	10,08
Am 6. Tage	15,1	10,0	100,0
Am 6. Tage 500 mg Cebion i.v.; 7.—12. Tage je 500 mg Cebion i.v.		14,5—29,4 pro Tag	188—333 pro Tag
Am 12. Tage kein Cebion	12,5	5,0	40,0
Am 13. Tage 500 mg Cebion i.v.		22,7	227,0
Fall 12. Patientin Ho., 56 J., Hypertonie, anginöse Beschwerden.			
Leerwert	4,6		
Nach Vitaminzufuhr:			
Am 1. Tage 500 mg Cebion i.v.; am 2. Tage 1000 mg Cebion i.v.; am 3. Tage 100 mg Cebion i.v.; am 4. Tage kein Cebion			
Am 5. Tage	12,7		
Fall 13. Patientin N., 38 J., Verdacht auf Tbc.			
Leerwert	3,8		
Nach Vitaminzufuhr:			
Am 1. Tage 200 mg Cebion i.v.; am 2. Tage 1000 mg Cebion i.v.; am 3. Tage 200 mg Cebion i.v.; am 4. Tage kein Cebion			
Am 5. Tage	11,5		

Die Untersuchungen sind größtenteils an älteren Personen vorgenommen worden. In der Tabelle 6 finden sich Angaben über Krankheit, Alter und Einzelheiten der Untersuchung. Überblickt man die Ergebnisse im Zusammenhang, so muß zunächst festgestellt werden, daß in allen Fällen, in denen die Blutausgangswerte niedrig waren, durch eine Serie von Vitamin C-Injektionen (meist innerhalb von 4—7 Tagen) ein erheblicher Anstieg des Vitamin C-Gehaltes im Blut bemerkt werden konnte; gleichzeitig wurde ein Ansteigen der Harnwerte verzeichnet, außer in den Fällen 1, 7 und 8. Die Ursache des geringen Anstieges in Fall 1 und 8 ist ohne weiteres durch interkurrente Erkrankung (Cystitis bei Fall 1 und Grippe bei Fall 8) zu erklären. Für Fall 7 ist die Erklärung nicht ohne weiteres zu geben.

Tabelle 7.

Fall	Anfangswert im Blut in mg-‰	Endwert im Blut in mg-‰	Injizierte Vitamin C-Menge in mg
1	3,0	8,8	2000
2	3,5	14,1	2000
3	3,5	12,2	1500
4	3,2	16,4	2500
5	3,0	12,3	1300
6	1,7	13,4	3000
7	2,6	9,9	3500
8	2,2	5,2	2500
9	2,6	13,0	3000
10	2,15	13,6	2500
11	2,2	15,1	2000
12	4,6	12,7	1700
13	3,8	11,5	1400

Hier bestand ein Hochdruck mit Beschleunigung der Blutkörperchensenkung; aus dem letzten Befund möchte man schließen, daß hier noch eine andere Störung im Spiele war.

Aus der vorstehenden Tabelle 7, die die Anfangs- und Endwerte unter gleichzeitiger Angabe der verabreichten Vitaminmenge enthält, ist der Erfolg der Injektionen an Hand des Blutspiegels sehr schön zu sehen.

Alle Einzelheiten, die bei jedem Fall bemerkenswert sind, sind aus der großen Tabelle zu ersehen. Das Defizit, welches bei den in der Tabelle 6 aufgeführten Kranken gefunden wurde, beläuft sich im Durchschnitt auf etwa 2000 mg. Ungefähr die gleiche Zahl wurde bei Untersuchungen anderer Autoren (Gander und Niederberger[1] u. a.) festgestellt.

Recht bemerkenswert sind die Sättigungsversuche bei 3 *Diabetes*patienten, die in der folgenden Tabelle 8 mitgeteilt sind. Sie sind ohne weiteres verständlich.

Tabelle 8.

	Vitamin C im Blut in mg-‰	Vitamin C im Harn in mg-%	Vitamin C im 24 Std.-Harn in mg
Fall 14. Patientin Br., 50 J.			
Leerwert	3,0		
Nach Vitaminzufuhr:			
Am 1. Tage 1000 mg Cebion i.v.			
Am 2. Tage 500 mg Cebion i.v.		12,2	341,6
Am 3. Tage 500 mg Cebion i.v.		7,0	168,0
Am 4. Tage kein Cebion	8,8	12,5	225,0
Bem.: Patientin bekam täglich 45 Einheiten Depot-Insulin; schied 0—0,1% Zucker im Harn aus, während der Blutzucker im Durchschnitt 120 mg-% betrug.			
Fall 15. Patientin He., 45 J.			
Leerwert	3,4		
Nach Vitaminzufuhr:			
Am 1. Tage 1000 mg Cebion i.v.			
Am 2. Tage 500 mg Cebion i.v.		11,0	297,0
Am 3. Tage 500 mg Cebion i.v.		4,75	147,3
Am 4. Tage kein Cebion	9,2	5,9	165,2
Bem.: Patientin bekam täglich 30 Einheiten Depot-Insulin; schied 0,2—0,3% Zucker im Harn aus, während der Blutzucker im Durchschnitt 176 mg-% betrug.			
Fall 16. Patientin W., 31 J.			
Leerwert	3,4		
Nach Vitaminzufuhr:			
Am 1. Tage 1000 mg Cebion i.v.			
Am 2. Tage 500 mg Cebion i.v.		4,2	29,4
Am 3. Tage 500 mg Cebion i.v.		7,0	63,7
Am 4. Tage kein Cebion	8,8	21,5	64,5
Bem.: Außer dem Diabetes bestand noch eine endogene Fettsucht. Patientin bekam täglich 5 Einheiten Depot-Insulin; schied 0—0,1% Zucker im Harn aus, während der Blutzucker im Durchschnitt 138 mg-% betrug.			

[1] Gander u. Niederberger: Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1386.

Bei diesen Sättigungsversuchen fallen der *hohe Gehalt des Harns an reduzierenden Substanzen* (nach der Dichlorphenol-Indophenolmethode, die Zucker nicht anzeigt) und die niedrigen Blutwerte auf. Eine befriedigende Erklärung für den merkwürdigen Harnbefund vermögen wir im Augenblick nicht zu geben, er verdient sicherlich ein eingehendes Studium.

Da in der Stepp'schen Klinik schon in den letzten Jahren die *Frage der reduzierenden Substanzen* Gegenstand vielfacher Untersuchungen gewesen ist, seien noch einige allgemeine Bemerkungen gestattet. Bei den verschiedenen Verfahren zur Feststellung reduzierender Substanzen wird im allgemeinen das Reduktionsvermögen unter mehr oder weniger scharf definierten Versuchsbedingungen bestimmt. Aus diesem Grunde ist natürlich immer damit zu rechnen, daß neben der zu bestimmenden Substanz noch andere unbekannte Stoffe, die ein gleiches oder ähnliches Reduktionsvermögen besitzen, mit erfaßt werden. Lauersen ist zur Zeit mit der Ausarbeitung eines Verfahrens beschäftigt, das auf potentiometrischem Wege die exakte Erfassung der *einzelnen* reduzierenden Substanzen ermöglicht.

Therapeutische Verwendung des Vitamin C.

Das Vitamin C findet in erster Linie Anwendung bei der C-Avitaminose, beim *Skorbut*. Schon seit Jahrhunderten ist die günstige Wirkung von frischer pflanzlicher Nahrung, insbesondere von rohen Pflanzenprodukten, wie Salaten, Zwiebeln, Früchten und vor allem von Citronen und Apfelsinen bekannt. Seitdem man das Vitamin C in reiner Form zur Verfügung hat, glaubte man verständlicherweise, das reine Präparat selbst zur Behandlung verwenden zu müssen. Man war deshalb auf das höchste überrascht, als Morawitz feststellte, daß sich Ascorbinsäure sogar in großen Dosen bei der peroralen Darreichung als unwirksam erwies: freilich die darauf vorgenommene *intravenöse* Anwendung brachte einen raschen überzeugenden Erfolg. Die Erklärung für diese Diskrepanz ergibt sich aus der Tatsache, daß bei Skorbut häufig die Magenfunktion notleidet, und der reine Stoff, bevor er zur Wirkung kommen kann, der Zerstörung unterliegt. Es ergibt sich daraus die Forderung, bei *jedem Skorbutfall zunächst intravenöse Vitamintherapie zu treiben*. Von zahlreichen Forschern, unter anderen von Brugsch, wurden ausgezeichnete Erfolge berichtet. Sicherlich wird man vorläufig auch bei der primären und sekundären Hypovitaminose zunächst den *Weg der intravenösen Therapie* beschreiten, weil wir dann von all den Zufälligkeiten, denen das Vitamin im Magendarm ausgesetzt sein kann (Vitaminzerstörung, Resorptionsschwierigkeiten und dgl.), unabhängig sind.

Bei *schweren Infektionskrankheiten* z. B. dürfen wir mit großer Wahrscheinlichkeit katarrhalische Veränderungen des Magendarmkanals annehmen, die sich bei peroraler Vitamin C-Darreichung störend geltend machen können.

Bei *Magendarmkrankheiten* wurde von Stepp und Einhauser festgestellt, daß von peroral dargereichter Ascorbinsäure erhebliche Teile verlorengehen können. Erfolgt hingegen die Darreichung auf intravenösem Wege, so kommt es verhältnismäßig schnell zu einer Auffüllung der zum Teil leeren Depots: die motorische und sekretorische Funktion des Magendarmkanals bessert sich, und man ist nach einiger Zeit in der Lage, das Vitamin C peroral zu verabfolgen. Stepp empfiehlt die Ascorbinsäure in Citronen- oder Apfelsinensaft zu geben. Die saure Reaktion dieser Fruchtsäfte (und vielleicht auch die Anwesenheit eines

Stabilisators) bedeutet einen Schutz für den lebenswichtigen Stoff. Daß bei fehlender Magensäure die Darreichung von Salzsäure notwendig ist, liegt auf der Hand. Bei der Heubner-Herterschen Krankheit (Coeliacie, Sprue der Kinder) kommt es infolge der Darmveränderungen so gut wie immer zu Mangelzuständen, die nicht nur das Vitamin C, sondern auch die anderen Vitamine (B_1, B_2, A und D) betreffen.

Mit Rücksicht auf den starken Vitaminverschleiß, bzw. den erhöhten Bedarf bei allen möglichen Krankheiten, sowie auch in besonderen Verhältnissen im Leben des Gesunden hat dazu geführt, daß das *Vitamin C bei zahlreichen akuten und chronischen Infektionen gegeben wird.* In zahlreichen Kliniken hat sich die Behandlung der *croupösen Pneumonie* mit Vitamin C eingeführt, und es wird behauptet, daß die Erfolge gerade hierbei besonders günstig seien; im Gegensatz zu den *Bronchopneumonien,* die weniger gut reagieren. Wir können dieser Meinung auf Grund unserer Erfahrungen nicht beipflichten, sondern gaben Vitamin C sehr gerne bei allen Pneumonien. Ferner in der *Rekonvaleszenz* von schweren Krankheiten, nach *Blutverlusten* zur Begünstigung der Blutneubildung, bei *Blutkrankheiten,* bei *graviden Frauen,* bei *stillenden Müttern* und schließlich auch bei allen möglichen, mit den *Alterungsvorgängen* zusammenhängenden Beschwerden alter Leute.

Die große Zahl der Krankheiten und die besonderen Umstände im Leben Gesunder, die an die Möglichkeit einer günstigen Wirkung des Vitamins C denken lassen, haben dazu geführt, daß die *Vitamin C-Therapie eine Art von Allerweltstherapie geworden ist.* Viele Ärzte sagen sich, wie man zugeben muß, nicht mit Unrecht: Ein Stoff mit der starken Redoxeigenschaft der Ascorbinsäure, die sich als gänzlich unschädlich erwiesen hat und so oft entscheidenden Nutzen bringt, müsse unter allen Umständen günstig wirken.

So sehr man zugeben muß, daß an diesen Gedankengängen etwas richtig ist, so wird man doch nach kritischem Durchdenken der ganzen Frage zu der Auffassung gedrängt, daß *alles Unnötige in der Therapie ebenso vermieden, wie das Notwendige getan werden muß.*

Noch ein besonderer Gesichtspunkt ist zu erwägen! Wie im allgemeinen Teil ausgeführt wurde, gibt es ebenso, wie eine Synergie der Hormone, eine Synergie der Vitamine; und zwar nicht nur in der pflanzlichen Welt, die die Bildungsstätte der Vitamine ist, sondern auch in der tierischen Welt.

Wenn der Mensch zu seiner Ernährung pflanzliche Organe oder pflanzliche Gewebe aufnimmt, so erhalten diese auch stets Vitamine in einem bestimmten Verhältnis. Sie werden in ihrem zahlenmäßigen Verhältnis in unseren Körper aufgenommen und scheinen in diesem auch zur Wirkung zu gelangen. Wir wissen nun — auch dies wurde schon erläutert —, daß die Herauslösung eines Vitamins aus der Komplexwirkung der Vitamine die besondere Wirkung jedes einzelnen der anderen noch in der Nahrung zurückgebliebenen Vitamine verändert. Es ist durchaus denkbar, daß die stark erhöhte Zufuhr eines einzelnen Vitamins, wie das der Fall wäre, wenn man willkürliche große Mengen von Vitamin C ohne Indikation gibt, in gleicher Weise eine Störung des Vitamin C-Gleichgewichts zur Folge hat. Wenngleich man bisher nichts von einer Schädigung nach Darreichung sehr großer Mengen von Vitamin C weiß, so muß man doch mit der Möglichkeit einer solchen, vielleicht erst nach langer Zeit, rechnen. Weiter wäre zu überlegen, ob die Ascorbinsäure, die im Gegensatz zu anderen

organischen Säuren nicht verbrannt, sondern durch die Niere ausgeschieden wird, vielleicht doch nach längerer Zeit Organschädigungen verursacht. Man wird jedenfalls diesen Gedanken in der Zukunft im Auge behalten müssen.

Uns scheint, daß man durch die Möglichkeit, den Vitaminstoffwechsel (an Hand von quantitativen Bestimmungen des Stoffes im Blut und Urin, weiter an Hand von Belastungsversuchen) weitgehend zu überblicken, in der Lage ist, zu einer strengeren Indikation für die therapeutische Vitaminverwendung zu kommen.

Bevor Erfahrungen größeren Umfanges auf dem großen Gebiete der *Hypovitaminosen*, die durch Blut- und Urinuntersuchungen streng als solche erkannt wurden, vorliegen, wird man das Vitamin C in den Fällen verordnen müssen, wo das klinische Bild mit mehr oder minder großer Sicherheit die Zustände des C-Mangels zu erkennen erlaubt. Dies gilt für einen größeren Prozentsatz von Kranken mit *Paradentosen*. Hier wurden nach intravenöser Verabreichung größerer Vitamin C-Dosen oft auffallend schnelle Besserungen beobachtet.

Des weiteren ist man berechtigt, bei Kranken, bei denen die Erhebung der Anamnese *unzweckmäßige Ernährung* und insbesondere gänzlich unzureichende Aufnahme von Frischnahrung aufdeckt, und bei denen Störungen, wie wir sie von der Hypovitaminose kennen, festgestellt werden, ohne weiteres Vitamin C zu verordnen.

Bei Kranken mit *chronischen Magendarmerkrankungen*, bei deren Ernährung oft genug Mehl- und Breigerichte im Vordergrund stehen, wird man den Vitaminmangel der Speisen durch Beigabe entsprechend großer Dosen von Vitamin C ausgleichen, wobei man allerdings mit der Möglichkeit einer Zerstörung des Vitamins im Magendarmkanal oder einer Resorptionsbehinderung rechnen muß; je nach der Lage des Einzelfalles ist hier die *intravenöse Zufuhr* das Gegebene.

Die Anwendung des Vitamin C beim *Morbus Addison* scheint einen deutlichen Einfluß auf die Pigmentierung erkennen zu lassen (Schroeder, Seyderhelm, Morawitz). Seyderhelm beschreibt einen Fall, bei dem nach ungefähr 2000 mg Ascorbinsäure die Pigmentierung an den Zungenrändern vollkommen verschwunden und an der Haut deutlich zurückgegangen war; Nebennierenrindenhormon allein war ohne Einfluß auf die Hyperpigmentation.

Ist das hier geschilderte therapeutische Anwendungsgebiet für das Vitamin C das in erster Linie gegebene (das Vitamin wird als Ersatz bei ungenügender Zufuhr oder bei erhöhtem Bedarf und Verbrauch verwendet), so hat man in der Klinik bei der Durchprüfung des Stoffes das Indikationsgebiet in ungeahnter Weise nach vielen Richtungen erweitern können. Zunächst lag es nahe, Versuche mit dem gänzlich ungiftigen Vitamin C bei den verschiedenen Formen der *hämorrhagischen Diathese* zu unternehmen. Zwar wußte man, daß die Blutungsneigung des Skorbutkranken ihre Ursache in der ungenügenden Produktion der Kittsubstanz der Capillaren hatte, während beim *Morbus maculosus Werlhofii* das krankhafte Geschehen durch einen Mangel an Thrombocyten im Blut bedingt ist und die *Hämophilie* sich durch einen veränderten Ablauf der Gerinnung erklärt. Immerhin, gegen eine probeweise Verwendung des Vitamin C war bei der völligen Ungiftigkeit dieses Stoffes nichts einzuwenden. So unternahmen Böger und Schroeder an der Steppschen Klinik einen ersten Versuch sowohl bei der essentiellen Thrombopenie (Morbus maculosus Werlhofii) wie bei der echten Hämophilie. Es war geradezu eine Überraschung, daß bei beiden Krankheits-

zuständen eine ganz ausgesprochene Besserung danach eintrat. Eine in den letzten Jahren gemachte Beobachtung an der I. Münchner Klinik war besonders eindrucksvoll. Stepp konnte bei einem ungewöhnlich schweren Fall von essentieller Thrombopenie, einem Mann im vorgeschrittenen Lebensalter (mit gewaltigen Blutungen in die Brusthaut, die schwarzblau verfärbt war; mit schwersten Blutungen in das Zahnfleisch und die Lippen, mit bedrohlichen Darm- und Nierenblutungen) durch intravenöse C-Gaben schlagartig den lebensbedrohlichen Zustand beseitigen: Der schwarzrot-blutige Harn war nach 24 Stunden völlig klar, die Blutungen in die Lippen, die wulstig aufgetrieben waren, ließen nach, auch die Blutungen im Magendarmkanal sistierten, und es traten keine neuen Hautblutungen mehr auf. Besonders bemerkenswert war, daß die Blutungen standen, obwohl die Thrombocyten, die aus dem Blute vollkommen verschwunden waren, noch nicht wieder erschienen waren; das geschah vielmehr erst nach einigen Tagen. Hier konnte also mit Sicherheit gesagt werden, daß die Blutungsbereitschaft unmöglich an das Verhalten der Thrombocyten allein gebunden sein konnte. Beobachtungen, wie die hier angeführten, wurden mehrfach anderweitig gemacht. Es muß allerdings hinzugefügt werden, daß manche Autoren bei der Purpura keine Erfolge sahen. Wenn man alle Beobachtungen mit positivem und negativem Erfolg zusammennimmt, wird man zu der Vorstellung gedrängt, zu der man auch sonst immer gezwungen wird, daß die Genese der verschiedenen Formen der hämorrhagischen Diathese keine einheitliche ist.

Mit ein paar Worten muß dann auf die Wirksamkeit des Vitamin C bei der *echten Hämophilie* eingegangen werden. Ich beziehe mich dabei besonders auf die Beobachtungen an der Steppschen Klinik. Eine sichere Beurteilung der Wirksamkeit bei diesen Erkrankungen ist einmal möglich durch die Bestimmung der Blutgerinnungszeit, andererseits durch die Beobachtung des klinischen Verlaufes. Ein kleiner Junge von 11 Jahren (mit charakteristischer Familienanamnese) mit typischen Blutergelenken, bei denen es vielfach schon zu Versteifungen gekommen war, und einer Blutgerinnungszeit von 70 Minuten bis zum Beginn der Gerinnung und 75 Minuten bis zur kompletten Gerinnung (70:75), wurde regelmäßig mit intravenösen Einspritzungen von Vitamin C behandelt. Innerhalb von wenigen Tagen ging die Gerinnungszeit von 70:75 auf 36:52 Minuten zurück. Es wurde möglich, die Gelenke orthopädisch zu behandeln und zu mobilisieren; neue Blutungen traten nicht mehr auf. Die weitgehende Besserung die im Verlauf einer länger dauernden Behandlung erzielt war, ließ es nicht zu, sich dem Wunsch der Eltern, die den Jungen nach Hause haben wollten, zu widersetzen. Die Vitamin C-Injektionen wurden so auf längere Zeit ausgesetzt. Nach einigen Wochen trat eine Verschlechterung auf, der Junge wurde wieder in die Klinik aufgenommen, es ergab sich wieder eine erneute Verlängerung der Blutgerinnungszeit. Hier kann also an einer entscheidenden günstigen Wirkung des Vitamin C bei der Bluterkrankheit nicht gezweifelt werden. Es ist selbstverständlich dringend erwünscht, daß hier weitere Erfahrungen gesammelt werden.

Die hier kurz geschilderten Erfolge gaben nun Anlaß, das Vitamin C *bei allen möglichen Formen von Blutungen* zu versuchen: So bei Blutungen im Magendarmkanal, bei Lungenblutungen, bei den Genitalblutungen der Frau, postpartalen Blutungen, insbesondere auch bei den juvenilen Genitalblutungen bei jungen Mädchen Bei den meisten solcher Blutungen, die eine so verschiedene Genese haben, wurden erstaunliche Besserungen beobachtet. Erfolge sind ohne

weiteres verständlich bei Blutungen aus einem Ulcus ventriculi oder duodeni; man bedenke nur, daß die Vitamingaben hier an einen unter chronischem Vitaminmangel stehenden Menschen verabreicht worden sind. Kranke dieser Art sind häufig wochen- und monatelang mit Schonungsdiät behandelt worden, die Nahrung bestand im wesentlichen aus Brei- und Schleimkost, und vitaminhaltige Nahrungsmittel wurden nur in ganz bescheidenem Umfang aufgenommen. Und wenn, wie Beobachtungen an der Steppschen Klinik gezeigt haben, der Vitamin C-Gehalt des Blutes bei Ulcuskranken vielfach nur 3—4 mg-$^0/_{00}$ beträgt — das sind Werte an der Skorbutgrenze — so kann man verstehen, daß Verabreichung großer Mengen von Vitamin C an den unter Partialhunger stehenden Organismus wirksam sein muß.

Nicht viel anders liegen heute die Dinge bei *schweren Tuberkulosen*, im Verlauf derer eine Lungenblutung auftritt. Hier ist der Vitamin C-Bestand weniger infolge ungenügender Zufuhr mit der Nahrung, als wegen des durch die chronische Infektion gegebenen erhöhten Verbrauches, mehr oder minder stark reduziert. Tatsächlich ergibt die Blutuntersuchung auch in solchen Fällen einen Wert von 4 mg-$^0/_{00}$ und darunter. *Wir müssen also feststellen, daß die Vitamin C-Therapie in solchen Fällen vielfach die Therapie bei einer Hypovitaminose ist.*

Obwohl gerade in den letzten Jahren eine große Zahl von Arbeiten zu diesen Fragen erschienen ist, scheinen uns weitere Beobachtungen, bei denen auch der Vitaminbestand des Körpers berücksichtigt wird, dringend erwünscht.

Ein ganz neues Anwendungsgebiet für die Vitamin C-Therapie hat sich dann in neuerer Zeit ergeben durch die Feststellung von Auler, daß das Vitamin C *differente Heilmittel*, bei denen zuweilen *unliebsame Nebenwirkungen* beobachtet wurden, entgiftet. Auler hat solche Beobachtungen erst am *Germanin* gemacht. Er konnte zeigen, daß von diesem Stoff sehr viel größere Mengen anstandslos vertragen werden, wenn gleichzeitig Vitamin C verabfolgt wird. Ähnliches hat man bezüglich des Neosalvarsans feststellen können. Wir selbst kennen Fälle, wo eine Neosalvarsanbehandlung wegen eines plötzlich auftretenden Ikterus abgebrochen werden mußte; als man nach einer gewissen Pause das Neosalvarsan gleichzeitig mit Vitamin C intravenös spritzte, wurde das Medikament anstandslos vertragen.

Aber nicht nur Medikamente scheinen durch Vitamin C entgiftet werden zu können, sondern auch *Toxine von Mikroorganismen. Diphtherietoxin* beispielsweise mit entsprechenden Dosen *Vitamin C zusammengebracht, verliert seine Giftigkeit.* Man hat in Verfolgung dieser Feststellung bei der *Diphtherie* große Dosen von Vitamin C gegeben; die Ergebnisse sind nicht ganz eindeutig, aber man wird auch hier zu weiteren Versuchen raten können, und vielleicht die Vitamin C-Zufuhr mit der Darreichung von *Nebennierenrindenhormon*, das ja bekanntlich nur in Gegenwart von Vitamin C wirksam ist, verbinden können.

Von verschiedenen Seiten ist über eine günstige Wirkung des Vitamin C im Sinne einer Coupierung von entzündlich-allergischen Zuständen berichtet worden. Korbsch[1] beschreibt Fälle von *akuter Rhinitis*, die teils coupiert, teils in ihrem Ablauf durch Verabreichung von Ascorbinsäure (peroral oder besser noch intravenös) stark verkürzt wurde.

Überblickt man die klinischen Versuche, die mit dem Vitamin C in den letzten Jahren unternommen wurden, und die erkennen lassen, daß das Anwendungs-

[1] Korbsch: Med. Klin. **1938 II.**

bereich immer größer wird, so gewinnt man den Eindruck, daß *hier eine Vitamintherapie größten Maßstabs in der Entwicklung begriffen ist. Wir sind der Meinung, wie schon einmal angedeutet wurde, daß man nach Möglichkeit strenge Indikationen herausarbeiten sollte, andererseits wird man aber zugeben müssen, daß Versuche, die zunächst auch ohne strenge Anzeige (wie z. B. bei der essentiellen Thrombopenie und bei der Hämophilie) unternommen wurden, uns zu höchst wertvollen Erkenntnissen geführt haben.*

Zur Prophylaxe der C-Avitaminose und Hypovitaminose.

Diejenige Menge von Vitamin C, die eben ausreicht, um das Auftreten des klassischen Skorbutbildes zu verhüten, liegt so niedrig, daß besonders ungünstige Umstände gegeben sein müssen, wenn nicht einmal diese geringe Vitaminmenge zur Aufnahme gelangt. Das ist beispielsweise der Fall, wenn aus wirtschaftlichen Gründen die Ernährung nur mit Brot, Teigwaren, Nudeln, d. h. mit reinen Cerealien bestritten wird. Es ist auch eine Seltenheit, wenn ein Vitamin C-haltiges Nahrungsmittel durch immer neues Aufkochen, Aufwärmen u. dgl. seinen ursprünglichen Vitamingehalt vollkommen verliert. Schließlich muß noch an Fälle erinnert werden, wo mit Rücksicht auf eine Erkrankung des Magendarmkanals die Ernährung nur mit Mehlsuppen, Breien u. dgl. durchgeführt wird; hierher gehört der Fall von Morawitz, in welchem ein typhuskranker Patient, infolge einer viele Wochen hindurch verabfolgten Schonkost an typischem Skorbut erkrankte. Auf die schweren Skorbutepidemien, wie sie in den Kriegszeiten immer beobachtet worden sind, so zuletzt auch während des Weltkrieges, sei hier nicht eingegangen.

Gegenüber diesen glücklicherweise seltenen Fällen von Skorbut sind die *C-Hypovitaminosen*, wie wir ja zeigen konnten, sicherlich etwas *außerordentlich Häufiges*. Es soll deshalb an dieser Stelle noch einmal im Zusammenhang die Prophylaxe der C-Hypovitaminose besprochen werden.

Wie in den vorausgehenden Kapiteln ausführlich dargelegt wurde, *bedarf es großer Sorgfalt und Überlegung bei der Zusammenstellung einer Nahrung, wenn ein ausreichender Gehalt an Vitamin C gewährleistet werden soll.* Es muß allerdings hinzugefügt werden, daß wir dabei vor allem an Verhältnisse denken, bei denen die Zusammenstellung der Kost sehr stark von wirtschaftlichen Gesichtspunkten beeinflußt wird. Da, wo Rohgemüse (wie Salate u. dgl.), ferner Obst in unbeschränkten Mengen zur Verfügung steht, braucht mit Mangel an Vitamin C im allgemeinen nicht gerechnet zu werden; es sei denn, daß die Vitamin C-haltigen Nahrungsmittel aus irgendwelchen Gründen (wie z. B. besonderen Essensgewohnheiten, Neigungen bzw. Abneigungen) von vornherein verschmäht werden. Im allgemeinen sind die Menschen in Mitteleuropa Freunde von einer Verköstigung, die reichlich Gemüse, insbesondere rohe Gemüse und Obst bevorzugt. In den unbemittelten Kreisen der Menschen jedes einzelnen Volkes werden bei der Ernährung diejenigen Nahrungsmittel instinktiv bevorzugt, die Energie liefern; also die Calorienträger, wie stärkehaltige Nahrungsmittel, Fett und Eiweiß, während die Vitaminträger (wie Gemüse und Obst) im allgemeinen als zwar sehr erwünschte, aber kostspielige Beinahrung gelten. Mit Recht wird nicht nur von den Ernährungsreformern, sondern mit gleichem Nachdruck von den Wissenschaftlern die *Forderung erhoben, daß Gemüse und Obst nicht mehr als zusätzliche Lebensmittel betrachtet werden, die nach Belieben*

aufgenommen oder beiseitegelassen werden können, sondern daß sie als notwendige, ja unentbehrliche Bestandteile jeder Nahrung zu gelten hätten. Mit der Aufstellung dieser Forderung ist es indessen nicht getan, es muß dafür gesorgt werden, daß Gemüse und Obst auch in genügenden Mengen zur Verfügung stehen, und zwar zu einem, auch für den Minderbemittelten erschwinglichen Preise.

In den meisten Ländern, die nicht allzuweit im Norden gelegen sind, ist die obige Forderung während der Sommermonate wenigstens bis zu einem gewissen Grade erfüllt. Schwierig liegen dagegen die Verhältnisse im Winter. In dieser Jahreszeit ist das Angebot an Gemüse und Obst im allgemeinen gering und die Preise liegen hoch. Dasjenige Nahrungsmittel, das für die Mehrzahl der Menschen in Mitteleuropa, so auch in Deutschland, den wichtigsten Vitaminträger darstellt, ist die Kartoffel. Eine einfache Überschlagsrechnung zeigt, mit welchen Vitamin C-Mengen wir rechnen können. Wenn wir eine Zufuhr von etwa 400 g Kartoffeln pro Tag annehmen, so werden (nach der oben gebrachten Tabelle von Vetter und Winter) im besten Falle 40 mg Vitamin C, im schlechtesten nur 12 mg aufgenommen werden; denn der Vitamingehalt der Kartoffel schwankt zwischen 3 und 10 mg-%; dabei ist noch stillschweigend angenommen, daß die Verluste durch Lagerung und Zubereitung keine allzu großen sind. *Es wird also der Vitamin C-Tagesbedarf mit der Kartoffel allein wohl nur in den seltensten Fällen gedeckt werden können,* und es ist deshalb unbedingt notwendig, *daß die Gemüse, die auch während des Winters erhältlich sind, wie Rosen-, Weiß-, Blumen-* und *Wirsingkohl, ferner Karotten und Sauerkraut* in den Kückenzettel aufgenommen werden. Um bei diesen Gemüsen nach Möglichkeit keine weiteren Vitaminverluste zu bekommen, *sollten die Gemüse nicht gekocht,* sondern nur *gedämpft* werden. Verluste entstehen ja nicht nur durch die angewendeten hohen Temperaturen, sondern auch durch Extraktion mit dem Kochwasser. Schließlich sollten nach Möglichkeit alle Gerichte *kochfrisch* aufgenommen werden, da bei längerem Stehen garer Gerichte neue Verluste auftreten.

Von jeher ist den *Zwiebeln* eine prophylaktische Wirkung gegenüber der Erkrankung an Skorbut beigemessen worden. Recht eindrucksvoll sind jedenfalls die Berichte über die Verhütung von Skorbutepidemien in Rußland in der Vorkriegszeit bei Kartoffelmißernten: In denjenigen Gouvernements, in denen die Bauern bei einer Kartoffelmißernte reichlich Zwiebeln zur Verfügung hatten, kam es nicht zu schweren Skorbutepidemien.

Wie wertvoll der *regelmäßige Genuß von frischem Obst,* insbesondere von *Südfrüchten* ist, braucht nicht noch einmal hervorgehoben zu werden; nur auf die wichtige Rolle der *Citronen* und *Apfelsinen* sei erneut hingewiesen. In erfreulicher Weise hat man sich in den letzten Jahren der in Mitteleuropa heimischen sehr Vitamin C-reichen *Hagebutten* erinnert, die es erlauben, sich mit verhältnismäßig kleinen Mengen bedeutende Vitamin C-Mengen zuzuführen. Besonders geeignet sind das *Hagebuttenmus* oder die *Hagebuttenmarmelade.*

Daß die hier gegebenen Richtlinien in besonders hohem Maße Geltung haben für die besonderen Verhältnisse im Leben der Frau, nämlich im Zustande der *Gravidität* und *Lactation,* ergibt sich nach den Ausführungen im vorigen Kapitel ohne weiteres. *Jede schwangere und jede stillende Frau sollte unter allen Umständen auf eine reichliche Zufuhr Vitamin C-haltiger Nahrungsmittel bedacht sein.* Weiter soll noch einmal an den *hohen Bedarf des jungen heranwachsenden Organismus erinnert werden.*

Unter pathologischen Verhältnissen ist bei *vielen akuten und chronischen Erkrankungen infektiöser Art sowie in der Rekonvaleszenz der Bedarf gesteigert.*

Im allgemeinen kann man sagen: Ein mit Vitamin C gesättigter Körper zeigt eine hohe Vitalität und eine deutliche Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen; so gibt Forster[1] an, daß die *Anzahl der postoperativen Pneumonien bei prophylaktischer Darreichung von Vitamin C viel geringer wird.*

Niederberger berichtet bei einem Selbstversuch, in welchem er täglich ungefähr 150 mg Ascorbinsäure (in Form von Gemüsen, Obst u. a., und wenn nicht ausreichend, wie in den Wintermonaten, in künstlicher Form) zu sich nahm, daß erstens keine Erkältungskrankheiten auftraten, weiter, daß sein Gebiß in tadelloser Ordnung blieb. Bucher stellte das gleiche bei Schwangeren fest, die genügend Vitamin C bekamen; die Neigung zu Erkältungen war auffallend gering. Gander beschrieb in einer Arbeit (über Untersuchungen zum Vitamin C-Problem bei Soldaten) häufiges Auftreten von Gastroenteritiden bei solchen, die ungenügend Vitamin C erhielten, während bei einer Gruppe, die davon sehr reichlich erhielt, so gut wie keine Magendarmstörungen beobachtet wurden. Über jeden Zweifel sichergestellt ist heute der *erhöhte Bedarf der Magendarmkranken an Vitamin C.* Deshalb bedarf die Kostzusammenstellung bei diesen Menschen einer ganz besonderen Sorgfalt: Bei ihnen besteht häufig auf der einen Seite ein erhebliches Vitamin C-Defizit, auf der anderen Seite muß mit Verlusten im Magendarmkanal gerechnet werden. Nach Erfahrungen der Steppschen Klinik ist die Darreichung entsprechender Mengen von Vitamin C in Citronensaft besonders wertvoll; an Hand von Ausscheidungsversuchen ließ sich nämlich zeigen (Einhauser), daß das Vitamin C in Citronensaft leichter der Zerstörung entgeht als in irgendeiner anderen Form.

Zum Schluß möge noch mit einem kurzen Worte der *Konservierung* und des sogenannten *flüssigen Obstes* (Fruchtsäfte u. dgl.) gedacht werden. So wie die Dinge heute noch liegen, empfiehlt es sich, alle Konserven und auch das sogenannte flüssige Obst hinsichtlich ihres Vitamin C-Gehaltes mit größtem Mißtrauen zu betrachten. Die Methoden, die zur Haltbarmachung der Konserven angewandt werden, sind in hohem Maße geeignet, den Vitamingehalt zu vermindern oder völlig zu vernichten. Es wird eine dankbare Aufgabe der Technik sein, Methoden zu ersinnen, die den Vitamingehalt der zu konservierenden Nahrungsmittel intakt lassen. *Für die Prüfung des Vitamingehaltes konservierter Nahrungsmittel genügen — das muß ausdrücklich betont werden — die chemischen Untersuchungen keinesfalls*, es ist vielmehr unbedingt erforderlich, daß stets auch die *biologische Prüfung* im Meerschweinchenversuch durchgeführt wird. In sehr lehrreicher Weise zeigen dies Versuche H. Schroeders an der Steppschen Klinik: Ultraviolettbestrahlung der Milch führt die Ascorbinsäure in ihre oxydierte Form über. Reduktion durch Schwefelwasserstoff gibt zwar der Milch ihren mit Dichlorphenol-Indophenol zu ermittelnden Reduktionswert wieder, aber nicht die durch die Ultraviolettbestrahlung vernichtete antiskorbutische Wirkung.

Schlußwort.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, von einem höheren allgemein biologischen Standpunkt aus die Bedeutung des Vitamin C

[1] Forster: Helvet. med. Acta 4, Nr 5, 676 (1937).

für den am Krankenbett tätigen Arzt darzustellen. Es konnte gezeigt werden, daß für die Lebensvorgänge in jeder einzelnen Zelle die Ascorbinsäure mit ihrem starken Redox-Potential unentbehrlich ist. Der menschliche Organismus vermag ebensowenig wie der Organismus des Meerschweinchens den Stoff selbst zu bilden; er ist vielmehr ganz auf die Zufuhr von außen angewiesen. Eine Speicherung ist nur in ganz beschränktem Umfange möglich. So wird sich bei ungenügender Zufuhr sehr rasch der Mangel in jeder Zelle geltend machen: Die Intensität der Lebensvorgänge muß nachlassen, insbesondere die innersekretorischen Apparate, deren Leistung nach den schönen Untersuchungen von Tonutti in hohem Maße von einer gewissen „Aufladung" mit Vitamin C abhängig sind, werden mehr oder weniger schwer in ihren Funktionen notleiden, und die Folgen dieses Zustandes müssen in einer veränderten Leistung der Hormondrüsen, wie der Hormone zur Auswirkung kommen. Wenn es sich dabei letzten Endes um eine Herabsetzung aller Lebensfunktionen handelt, so wird ein wenig charakteristisches Krankheitsbild entstehen, das zunächst mangels markanter Symptome das Bild einer allgemeinen Schwäche darbietet.

Das Vitamin C in seinen besonderen Beziehungen zur *Co-Zymase* und zum *Cytochrom* ist auf das innigste mit den wichtigsten fermentativen Vorgängen im Organismus verknüpft. Wir können uns deshalb auch kaum einen Vorgang unter krankhaften Verhältnissen denken, an dem nicht irgendwie auch das Vitamin C beteiligt wäre. Ein tieferes Eindringen in die Zusammenhänge wird erst die Zukunft bringen; das aber, was jetzt schon an Erkenntnissen vorliegt und was nur in großen Zügen in dieser Arbeit dargelegt werden konnte, ist so vielgestaltig und auch praktisch so wichtig, daß der am Krankenbett tätige Arzt an ihm nicht vorbeigehen kann.

Lebenslauf.

Am 2. 7. 1910 wurde ich in Den Haag als Tochter des Brauereidirektors Louis Kirchmann und seiner Ehefrau Helene geb. Beckmann geboren. Ich besuchte die Volksschule und die Oberrealschule in Den Haag und legte das Abitur im Sommer 1928 ab. Dem medizinischen Studium oblag ich an der Universität Leiden. Die ärztliche Staatsprüfung bestand ich am 29. 1. 1937 in Leiden und wurde dort zur Ärztin approbiert. Seit März 1937 habe ich an der I. Medizinischen Klinik der Universität München bei Professor Stepp gearbeitet. Zwischendurch habe ich mich am Pharmakologischen Institut der Universität Marburg unter Professor Gremels und am Pharmakologischen Institut der Universität München unter Geheimrat Straub mit Versuchen über die Entgiftung des Chinidins durch Sympatol befaßt. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind zusammengefaßt in einer gemeinschaftlich mit Professor Stepp zu veröffentlichenden Arbeit in der Münchener Medizinischen Wochenschrift, die als Festnummer für den Deutschen Kongreß für Innere Medizin 1939 erscheint. Die rein experimentelle Arbeit wird im Einverständnis mit Herrn Geh. Rat Straub im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie veröffentlicht.

Lise-Lotte Kirchmann,
Wassenaar (bei Den Haag-Holland), Mecklenburglaan 6.